

MERVE BİÇER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2021

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**PERİ-İMLANT HASTALIK RİSKİ İLE HASTALIKTA
ETKİN ROL OYNAYAN MOLEKÜLLERİN OLASI GEN
POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ**

MERVE BİÇER

**DANIŞMAN
PROF.DR. HALİL ERHAN FIRATLI**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Lisans ve doktora eğitimim boyunca değerli destek, katkı ve hayata karşı kazandırdığı vizyon için sayın danışmanım **Prof.Dr. Erhan FIRATLI**'ya ,

Tez sürecinin işleyişi ve planlamasındaki yardımlarından dolayı tez izleme komitesi üyeleri sayın **Doç.Dr. Duygu YAMAN**, **Prof.Dr. Mustafa TUNALI** ve **Dr.Öğr.Üyesi Mustafa YILMAZ**'a,

Doktora eğitimim boyunca katkılarından dolayı anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri; **Prof.Dr. Serdar ÇINTAN**, **Prof.Dr. Gülden IŞIK**, **Prof.Dr. Korkud DEMİREL**, **Prof.Dr. Funda YALÇIN**, **Doç.Dr. Ali ÇEKİCİ** ve **Doç.Dr. Ülkü BAŞER** ve **Doç.Dr. Emine ÇİFTÇİBAŞI**'na,

Çalışmanın genetik analiz aşamasında çok fazla emek veren **Prof.Dr. Uğur ÖZBEK** ve **Doç.Dr. Kanay YARABAŞ**'a ve istatistiksel analizlerdeki yardımları nedeniyle **Dr.Öğr.Üyesi Çiğdem ALTUNOK**'a,

Doktora eğitimimde ve meslek hayatımda öğrettikleri için her zaman müteşekkir olacağım **Dr.Öğr.Üyesi Gökhan KASNAK**'a, bu süreçte keyif alarak çalıştığım sevgili takım arkadaşlarım **Dr. Fatma ÖNER**, **Dr. Ozan Burak İSKEFLİ**, **Dr. Yahya Yiğit BİREN**, **Dt. Sinan KARGI**, **Dt. Deniz ÇAĞLAR**, **Dt. Mert TÜRKMEN**, **Dt. Yiğit FIRATLI**'ya,

Doktora sürecini kolaylaştırmakla kalmayıp eğlenceli hale getiren sevgili arkadaşlarım **Dr. Birke KOCA**'ya ve **Dt. Cemresu TABAR**'a,

Doktora sürecinin hayatıma kattığı ve bundan sonra da her zaman birlikte olacağımızdan emin olduğum can dostlarım **Dr. Melis SOYTÜRK YURTBİLİR** ve **Dr. Hande SARICAN VAYCAN**'a,

Tez çalışma süresince desteğini hep yanımda hissettiğim **Dt. Osman ÜNLÜ**'ye,

Her zaman ve her şartta desteklerinden emin olduğum sevgili annem **Sultan BİÇER**, sevgili babam **Abdullah BİÇER** ve sevgili abim **Alper Onur BİÇER**'e teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2019-33495

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	İİ
TEŞEKKÜR.....	İİİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal ve Peri-implanter Dokular	3
2.2. Periodontal ve Peri-implanter Dokular Arasındaki Farklılıklar.....	3
2.3. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklar.....	4
2.3.1. Periodontitis	4
2.3.2. Peri-implantitis.....	4
2.3.3. Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	4
2.4. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıkların Etiyolojisi ve Patogenezi.....	7
2.5. Periodontal ve Peri-implanter Hastalığın İmmunolojisi	9
2.6. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklarda Doku Yıkım Mekanizması	10
2.6.1. Periodontitis Doku Yıkım Mekanizması.....	10
2.6.2. Peri-implantitis Doku Yıkım Mekanizması	12
2.7. Periodontal ve Peri-implanter Doku Yıkımı İle İlişkili Moleküller.....	13
2.7.1. Natural Resistance-Associated Makrofaj Protein-1(NRAMP-1).....	13
2.7.2. Monosit Kemoatraktan Protein-1(MCP-1)	13
2.7.3. İnterlökin-10(IL-10).....	14
2.7.4. CD14.....	16
2.8. Genetik.....	17
2.8.1. DNA ve Mutasyonları.....	18

2.9. Genetik Polimorfizm.....	19
2.9.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri-TNP (Single Nukleotide Polimorphisms-SNPs)	19
2.10. Genetik Hastalıkların Sınıflandırılması	20
2.10.1. Basit Genetik (Mendelyan) Hastalıklar.....	20
2.10.2. Kompleks Genetik Hastalıklar	21
2.11. Genom Analiz Teknikleri	21
2.11.1. DNA İzolasyonu	21
2.11.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	21
2.11.3. DNA Dizi Analizi	23
2.11.4. Nükleik Asitlerin Elektroforezi.....	24
2.12. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklarda Genetiğin Rolü	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Klinik Çalışmalar	27
3.1.1. Hasta Belirleme Kriterleri.....	27
3.1.2 Örneklerin Toplanması	28
3.2. Laboratuvar Çalışmalarında Kullanılan Gereçler	29
3.2.1. Genetik Analizde Kullanılan Gereçler.....	29
3.2.1.1. Mikro Pipet ve Mikro Pipet Uçları.....	29
3.2.1.2. DNA İzolasyon Kitleri (QIAamp, QIAGEN, Germantown, MD 20874,USA)	29
3.2.1.3. DNA İzolasyon Cihazı (QIAcube, QIAGEN, Germantown, MD 20874,USA)	30
3.2.1.4. Termal Döngü Cihazı (Biorad RT-PCR CFX- Connect, California, USA).31	
3.3. Laboratuvar Çalışmaları.....	31
3.3.1. Tükürük Örneklerinden DNA İzole Edilmesi.....	31
3.3.2. Gerçek Zamanlı PZR ile TNP Tayini	32
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi	33
3.4.1. NRAMP-1(SLC11A1-RS17235409).....	34
3.4.2. MCP-1 (RS1024611)	35
3.4.3. IL-10 (RS1800872).....	36
3.4.4. CD14 (RS2569190).....	37
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	38

4. BULGULAR.....	39
4.1. NRAMP-1 (RS17235409)	39
4.1.1. Genotip Karşılaştırması.....	39
4.1.2. Allel Karşılaştırması.....	41
4.2. MCP-1 (RS1024611)	42
4.2.1. Genotip Karşılaştırması.....	42
4.2.2. Allel Karşılaştırması	44
4.3. IL-10 (RS1080872).....	45
4.3.1. Genotip Karşılaştırması.....	45
4.3.2. Allel Karşılaştırması	47
4.4. CD14 (RS2569190)	48
4.4.1. Genotip Karşılaştırması.....	48
4.4.2. Allel Karşılaştırması	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR.....	59
KAYNAKLAR	60
HAM VERİLER	75
FORMLAR	87
ETİK KURUL KARARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
PATENT HAKKI İZNİ	92
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	93
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Reaksiyon karışım içeriği	32
Tablo 2: Cihaz protokolü	33
Tablo 3 : AA, GG ve AG genotipinin gruplar arası karşılaştırılması..	40
Tablo 4: A ve G allelinin gruplar arası karşılaştırması	42
Tablo 5: AA, GG ve AG genotipinin gruplar arası karşılaştırılması	43
Tablo 6: A ve G allelinin gruplar arası karşılaştırması	45
Tablo 7: AA, CC ve AC genotipinin gruplar arası karşılaştırılması	46
Tablo 8: A ve C allelinin gruplar arası karşılaştırması	48
Tablo 9: AA, GG ve AG genotipinin gruplar arası karşılaştırılması	49
Tablo 10: A ve G allelinin gruplar arası karşılaştırması	51
Tablo 11: Meta-analizdeki vaka-kontrol çalışmalarının özellikleri ¹⁴⁷	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Diş ve implant bölgelerinde alveolar krete enflamatuvar bağ dokusu (EBD) uzantısının yayılması ²⁹	8
Şekil 2-2: IL-10'un işlevi ⁶⁴	15
Şekil 2-3: CD14, TLR-4 ile LPS'nin tanımlanmasına yardımcı olur ⁷⁶	16
Şekil 2-4: Gen yapısı ve protein sentezi ⁹⁰	19
Şekil 2-5: PZR çalışma prensibi ¹⁰³	23
Şekil 2-6 : Fenotipi etkileyen faktörler ⁹⁷	25
Şekil 3-1 : Rs17235409 referans erime sıcaklık eğrisi	34
Şekil 3-2 : Rs1024611 referans erime sıcaklık eğrisi	35
Şekil 3-3 : Rs1800872 referans erime sıcaklık eğrisi	36
Şekil 3-4 : Rs2569190 referans erime sıcaklık eğrisi	37
Şekil 4-1 : NRAMP-1 AA, GG ve AG genotipi görülme oranları	39
Şekil 4-2 : NRAMP-1 A ve G alleli oranları	41
Şekil 4-3: MCP-1 AA, GG ve AG genotipi görülme oranları	43
Şekil 4-4: MCP-1 A ve G alleli oranları	44
Şekil 4-5: IL-10 AA, CC ve AC genotipi görülme oranları	46
Şekil 4-6: IL-10 A ve C alleli oranları	47
Şekil 4-7: CD-14 AA, GG ve AG genotipi görülme oranları	49
Şekil 4-8: CD-14 A ve G alleli oranları	50

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MB: Mikrobiyal Biyofilm
EBD: Enflamatuvar Bağ Doku
CD: Cluster of Differentiation
NK: Natural Killer
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi
IL: İnterlökin
IFN: İnterferon
TGF: Trombsit Büyüme Faktörü
PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
BMP: Bone Morfojenik Protein
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
PGE: Prostaglandin E
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
PMNL: Polimorfnükleer Lökositler
NRAMP: Natural Resistance-Associated Makrofaj Protein
SLC11A1: Solute carrier family 11 member
MCP: Monosit Kemoatraktan Protein
V: Valin
I: İzolösin
LPS: Lipopolisakkarit
TLR: Toll Like Reseptör
sCD14: Soluble CD14
DNA: Deoksiribonükleik Asit
A: Adenin
G: Guanin
C: Sitozin
U: Urasil
RNA: Ribonükleik Asit

TNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi

dNTP: Deoksinükleotid trifosfat

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PT: Periodontitis

Pİ: Peri-implantitis

S: Sağlıklı

SSPS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay



ÖZET

Biçer, M. (2021). **Peri-implant Hastalık Riski ile Hastalıkta Etkin Rol Oynayan Moleküllerin Olası Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi**. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Çalışmamızda peri-implantitis ve periodontitis patogeneğinde önemli rolü olan NRAMP-1, MCP-1, IL-10 ve CD14 moleküllerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin bu hastalıklara etkisi incelenmiştir. 33 peri-implantitisli, 32 periodontitisli ve 33 sağlıklı toplam 98 birey çalışmamıza dahil edilmiştir. Alınan tükürük örneklerinden DNA izole edilmiş ve gerçek zamanlı PZR yöntemi kullanılarak referans erime eğrilerine göre tek nükleotid polimorfizmleri belirlenmiştir. İstatistiksel analiz verileri SPSS yazılımında Fisher kesin olasılık testi yapılarak elde edilmiştir.

Peri-implantitis, periodontitis ve sağlıklı bireylerdeki allel dağılımı ve genotip yapısı incelendiğinde NRAMP1(rs17235409) geninde A alleli peri-implantitisli grupta, G alleli ise sağlıklı bireylerde daha fazla gözlenmiştir. CD14(rs2569190) geninde AG genotipi sağlıklı bireylerde peri-implantitisli ve periodontitisli bireylere kıyasla daha fazla iken homozigot durumlar AA ve GG peri-implantitis ve periodontitisli bireylerde daha fazla bulunmuştur. AG genotipi peri-implantitisli bireylerin %42,4'ünde, periodontitisli bireylerin %46,9'unda ve sağlıklı bireylerin %78,8'inde gözlenmiştir. IL-10(rs1080872) ve MCP-1(rs1024611) genlerindeki polimorfizmler ile periodontitis ve peri-implantitis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Bazı moleküller için ayrı çalışmalar olsa da Türk populasyonunda NRAMP-1, MCP-1, IL-10 ve CD14'ün birlikte incelendiği peri-implantitisli ve periodontitisli bireyler üzerinde yapılan ilk çalışmadır. Sonuçlarımız NRAMP-1 genindeki polimorfizmin peri-implantitis için önemli bir biyobelirteçler olduğunu göstermiştir. MCP-1, IL-10 ve CD14 genlerindeki polimorfizmin peri-implantitis ve periodontitiste belirleyici etkisini ortaya koymak için farklı populasyonlarda ve daha büyük örneklem sayısına sahip çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: peri-implantitis, periodontitis, tek nükleotid polimorfizmi, IL-10, MCP-1, NRAMP-1, CD14

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 33495

ABSTRACT

Bicer, M. (2021). **Evaluation of Peri-implantitis Risk and Genetic Polymorphisms.** İstanbul University, Institute of Health Science, Periodontology. PhD Thesis. İstanbul.

The present study was investigated that the effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in NRAMP-1, MCP-1, IL-10 and CD14 molecules which play an important role in the pathogenesis of peri-implantitis and periodontitis. Our study included a total of 98 individuals (33 peri-implantitis, 32 periodontitis and 33 healthy individuals). DNA was extracted from saliva samples. Single gene polymorphisms were determined according to reference melting curves using real-time PCR method. Statistical analysis data were obtained by performing Chi-square test in SPSS software.

When the allele distribution and genotype structure of the NRAMP-1 (rs17235409) gene in peri-implantitis, periodontitis and healthy individuals were examined, the A allele was higher in the peri-implantitis group. G allele was higher in the healthy group. AG genotype in CD14(rs2569190) is higher in healthy individuals compared to peri-implantitis and periodontitis groups, AA and GG homozygous conditions were found more in peri-implantitis and periodontitis groups. AG genotype was observed in 42.4% of individuals with peri-implantitis, 46.9% of individuals with periodontitis and 78.8% of healthy individuals. No statistically significant relationship was found between SNPs in IL-10(rs1080872) and MCP-1 (rs1024611) and the diseases.

This is the first study investigating NRAMP-1, MCP-1, IL-10 and CD14 on individuals with peri-implantitis and periodontitis in the Turkish population. Our results showed that SNPs in NRAMP-1 gene is important biomarkers for peri-implantitis. Studies in different populations and larger sample groups are needed to reveal the determinant effect of SNPs in MCP-1, IL-10 and CD14 genes in peri-implantitis and periodontitis.

Key Words: peri-implantitis, periodontitis, SNPs, IL-10, MCP-1, NRAMP-1, CD14

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 33495

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periodontitis, temel etyolojik faktörü mikrobiyal biyofilm olan, genetik faktörler başta olmak üzere diğer faktörlerin uygun ortamı hazırladığı dişi destekleyen sert ve yumuşak dokularda görülen enfeksiyöz karaktere sahip enflamatuvar kronik bir hastalıktır. Peri-implantitis, periodontitise benzer etyolojik etkenlerin rol oynadığı implant çevresindeki yumuşak ve sert dokularda görülen enfeksiyöz karaktere sahip enflamatuvar bir hastalıktır.

Peri-implantitis ve periodontitis mikrobiyal etkenlere karşı konak yanıtındaki enflamatuvar reaksiyonlar ve doku yıkımı açısından benzerlik taşırlar. Mikrobiyal biyofilm içeriğindeki patojenler ve ürünleri her iki hastalıkta da temel etyolojik etken olarak kabul edilse de görülen doku yıkımı konak yanıtı esnasında ortaya çıkan enflamatuvar biyobelirteçler tarafından yönlendirilmektedir. Periodontitis ve peri-implanter hastalıklarda risk faktörlerinin bilinmesi prognoz ve tedavi planında klinisyen için önem taşımaktadır. Klinik ve radyolojik incelemeler gibi tanısal prosedürler genellikle kesitsel veriler içerdiği için bu bilgiyi sağlayacak kadar hassas değildir¹.

Peri-implantitis ve periodontitiste incelenen konak yanıtı ile ilişkili biyobelirteçler, klinik ve radyolojik tanı işlemleri ile elde edilen verilerin sınırlamalarını aşan hastalık patogenezi ile ilgili daha yaygın ve güncel durumu yansıtabilen özelleşmiş tanı araçlarıdır².

Biyokimyasal biyobelirteçler hastalığın başlangıcını, şiddetini ve aktivitesini izlemek için daha uygunken, genetik biyobelirteçler kişiye özgü ve sabit oldukları için, risk tahminlerinin belirlenmesinde uygundur³.

Peri-implantitisin ve periodontitisin patogenezinde etkin rol aldığı düşünülen moleküllerin gen polimorfizmleri ile bu hastalıkların ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar günümüzde hız kazanmıştır. Yapılan araştırmalar ışığında, genetik biyobelirteçler ile peri-implantitis ve periodontitis hastalık riskinin her birey için belirlenmesi yakın gelecekte olası görünmektedir.

Bu çalıřmada amacımız; periodontitis ve peri-implantitis patogeneğinde etkin rol oynadıđı dūřınūlen NRAMP-1, MCP-1, IL-10 ve CD14'ūn tek nūkleotid polimorfizmlerinin bu hastalıklarla iliřkisini saptamak ve genotip dađılımının fenotip etkisinin hastalıkla sonuçlanıp sonuçlanmadıđını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal ve Peri-implanter Dokular

Dişin etrafını saran ve ona destek olan; dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği ve sement, periodontal dokular olarak adlandırılır.

Osseoentegre implant etrafındaki dokular peri-implanter dokulardır. Yumuşak ve sert doku bileşenleri vardır. İmplant çevresindeki yumuşak doku ‘peri-implanter mukoza’ olarak adlandırılır ve implant üzerine abutment yerleştirilmesini kapsayan yara iyileşmesi süresince oluşur⁴. Sert doku bileşeni implant yüzeyiyle temas halindeki alveol kemiğidir ve implantın stabilitesini sağlar⁵. İmplant çevresinde implant yüzeyine paralel seyreden kollajen lifler bulunur. Sağlıklı peri-implanter dokuların özelliklerinin bilinmesi peri-implanter hastalıkların tanınması ve hastalığın önlenmesi açısından büyük önem taşır.

2.2. Periodontal ve Peri-implanter Dokular Arasındaki Farklılıklar

Restore edilen implantın transmukozal bileşeni doğal diş ile; bağlantı epiteli ve bağ dokusu ataşmanının varlığı gibi bazı ortak özellikleri paylaşırken, bazı önemli farklılıkları da vardır. İmplantlar doğal dişler gibi periodontal ligaman, sement ve alveolar demet kemiğe (bundle bone) sahip değildir.

Diş bulunduğu alveol soketinde fizyolojik bir harekete sahipken implant yerleştirildiği kemiğe osseoentegrasyon adı verilen ankilozan bir bağlantı ile tutunmuştur ve fizyolojik bir hareketi söz konusu değildir. Kollajen liflerin implant yüzeyine adaptasyonu paralel iken, doğal dişte bu bağlantıda rol alan kollajen lifler dişe dik ve sement içine gömülü şekildedir. Peri-implanter dokularda hücre yoğunluğu ve damarlanmanın doğal dişlere göre az olması, hastalığın başlaması ve ilerlemesinde bu bölgeyi daha duyarlı hale getirebilir⁶. Klinik olarak implant çevresi ve doğal diş arasında görünür bir fark yoktur. Ancak sondalama derinliği implant çevresinde doğal dişe göre daha fazladır. Bir implantın interproksimal alandaki papil yüksekliği doğal dişlerin interproksimal alandaki papil yüksekliğinden daha kısa olabilir⁶.

2.3. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklar

2.3.1. Periodontitis

Periodontitis; temel etyolojik faktörünün mikrobiyal biyofilm olduğu, genetik faktörler başta olmak üzere diğer faktörlerin uygun ortamı hazırladığı diş destekleyen sert ve yumuşak dokularda görülen enfeksiyöz karaktere sahip enflamatuvar bir hastalıktır. Periodontopatojen olarak bilinen mikroorganizmaların diş çevresinde yerleşmesi ve çoğalması ve dişeti oluğu içine ilerleyip kolonize olarak toksinleri, enzimleri ve benzeri maddelerinin yarattığı doğrudan doku yıkımı ile başlayan, aşırı veya yetersiz konak yanıtı ile de dolaylı doku yıkımıyla sonuçlanan bir hastalıktır⁷.

Hastalığın klinik tablosu; mikrobiyal biyofilmin organizasyonuna bağlı olarak, dişetinde enflamasyon belirtileri, sondalamada kanama, ataşman kaybına bağlı periodontal cep varlığı ve/veya dişeti çekilmesi, ilerleyen durumlarda dişte mobilite olması ve diş kaybı görülmesidir. Radyografik olarak diş destek olan alveol kemiğinde rezorpsiyon görülür.

2.3.2. Peri-implantitis

Peri-implantitis; peri-implanter mukozada enflamasyon ve destek kemikte ilerleyen yıkımla karakterize, implant çevresindeki dokularda görülen patolojik durumdur^{8 9}. Klinik olarak yumuşak doku iltihabı ve sondalamada kanama, radyografik olarak destek kemikteki kayıp gözlenir. Peri-implantitis üzerine; 1) Sağlıktan hastalığa ve 2) Peri-mukozitisten peri-implantitise geçiş gibi eşik değerleri ayırt edecek çalışmalar gereklidir. Peri-implantitis olgu tanımı çalışmalar arasında önemli farklılıklar göstermektedir¹⁰.

2.3.3. Periodontal Hastalık Sınıflaması

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun ortaklaşa yürüttüğü çalışmalar sonucunda var olan periodontal hastalık sınıflaması gözden geçirilerek yeni bir periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar sınıflaması kabul edildi¹¹. Bu yeni sınıflamada temel fark periodontitisin geçmişte agresif ve kronik olarak ayrı ayrı tanımlanan formları artık periodontitis olarak tek bir kategori altında değerlendirilmiş ve çok boyutlu bir evre ve derecelendirme sistemine

dayanarak tanımlanmıştır. Ayrıca peri-implanter hastalık ve durumlara da sınıflamada yer verilmiştir.

1999 Yılı Amerikan Periodontoloji Akademisi Tarafından Yapılan Periodontal Hastalık Sınıflaması¹²

❖ Dişeti Hastalıkları

❖ Kronik Periodontitis

Periodontal hastalıkların en sık gözlenen tipidir. Yetişkin bireylerde görülür ve yaşlanmayla görülme oranı artar. Mikrobiyal dental plak ile doğru orantılı olarak hastalığın şiddetinde artış görülür. Etkilenen bölgelerin yaygınlığına göre;

- Lokalize Kronik Periodontitis(var olan dişlerin yüzde 30'u ya da daha azı etkilendiyse)
- Generalize Kronik Periodontitis(var olan dişlerin yüzde 30'undan fazlası etkilendiyse), olarak ikiye ayrılır.

Klinik ataşman kaybı ve şiddetine göre;

- Hafif (1-2 mm ataşman kaybı)
- Orta (3-4 mm ataşman kaybı)
- Şiddetli (4mm ve üzeri ataşman kaybı), olarak üç gruba ayrılır.

❖ Agresif Periodontitis

❖ Sistemik Hastalıklarla Görülen Periodontitisler

❖ Nekrozitan Periodontal Hastalıklar

❖ Periodontal Abseler

❖ Endodontik Lezyonlarla Beraber Görülen Periodontal Lezyonlar

❖ Gelişimsel ve Kazanılmış Deformiteler

2017 Yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu Tarafından Yapılan Periodontal ve Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar Sınıflaması¹¹

❖ Periodontal sağlık, hastalık ve durumlar

- Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar
- Periodontitis
 - Nekrozitan periodontal hastalıklar
 - **Periodontitis¹³**

Evre: Hastalığın şiddeti ve tedavisinin karmaşıklığına dayanarak

- 1.Evre: Başlangıç periodontitis
- 2.Evre: Yavaş ilerleyen periodontitis
- 3.Evre: Diş kaybetme riski olan şiddetli periodontitis
- 4.Evre: Dentisyon kaybetme riski olan şiddetli periodontitis

Yayılım ve yıkım: Lokalize , generalize; molar-kesici katılımı

Derecelendirme : Hastalığın hızlı ilerdiği ya da riskinin bulunduğu, tedaviye yanıtın alınmadığı

Derece A: Yavaş
Derece B: Orta
Derece C: Hızlı

- Sistemik hastalıklarla görülen periodontitis
- Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar

❖ Peri-implant hastalık ve durumlar

- Peri-implant sağlık
- **Peri-implant mukozitis¹⁴**

Peri-implant mukozitisin temel klinik özelliği hafif sondalamada dahi kanamadır. Eritem, şişlik ve/veya süpürasyon da mevcut olabilir¹⁴.

- **Peri-implantitis**¹⁴

Osseoentegre dental implant etrafındaki dokuda plağa bağlı olarak meydana gelen patolojik bir durumdur. Peri-implant mukozada inflamasyonla başlayıp ardından destekleyici kemikte meydana gelen kemik kaybıyla karakterizedir. Peri-implantitisli bölge klinik olarak enflamasyon belirtilerinden sondalamada kanama veya süpürasyon, artan sondalama derinliği ve önceki muayenelere kıyasla radyografide kemik kaybı şeklinde tespit edilir¹⁴

- Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri

2.4. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıkların Etyolojisi ve Patogenezi

Mikrobiyal biyofilm (MB) periodontitisin ve peri-implantitisin etyolojisinde rol oynar. MB; mikroorganizmalar, mikroorganizmaların ve konağın salgıladığı ekstrasellüler matriksten oluşan yapının diş yüzeyine tutunması ile meydana gelen bir biyofilmdir.

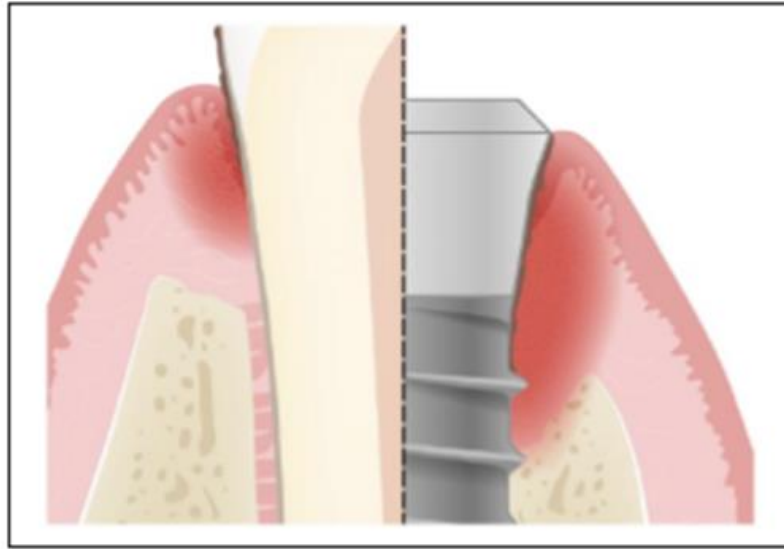
MB'de mikroorganizmalar arasında dengenin bozulmasıyla yararlı türlerin azalması, hastalıkla ilişkili türlerin artmasına neden olur. Bu mikrobiyal denge değişikliğine 'disbiyozis' denir¹⁵. Artan patojenlerin virulans faktörlerinin etkileri konak dokuda doğrudan ve dolaylı yıkıma yol açar.

MB'nin olgunlaşması ile dişetinde ödem, kızarıklık ve sondalamada kanama gibi enflamasyon belirtileri görülmeye başlanır. Gingivitis oluşur. Gingivitisin periodontitise ilerlemesinin yansıması olarak, peri-implanter mukozitisin de peri-implantitisten önce olduğu varsayılır¹⁶. Biyofilm oluşumuna karşı mukoza reaksiyonları gerek hayvan^{17 18} gerek insan^{19 20} çalışmalarında gösterilmiştir. Plak varlığı peri-implanter yumuşak dokuda ödem ve kızarıklık gibi klinik enflamasyon belirtilerine neden olur^{19 20 21}.

Dişeti epitel, bağlantı epitel ve dişeti oluğu epitelinin bütünlüğü mikroorganizmaların dokuya invazyonuna engel olan mekanik bir engeldir. Periodontal hastalıklara yatkın olan bireylerde, doğal bağışık yanıt yeterli koruma sağlayamadığında; mikroorganizmalar ve mikroorganizmaların ürünleri daha derin dokulara yayılır. Dokuya komşu olacak şekilde kolonize olan subgingival plak içerisindeki mikroorganizmalardan bir bölümü hücre içine ve hücreler arası matrikse yayılır.

Monositlerin aktivasyonu ve yetersiz veya abartılı bağışık yanıt oluşmasından sonra, periodontal ligaman ve alveol kemiğindeki hasara bağlı olarak bağlantı epitelinin apikale göçü gerçekleşir²². Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada implant çevresinde 21 günlük plak oluşumunu izleyerek biyopsiler elde edilmiştir¹⁸. Histopatolojik analizlerde; yaklaşık 0,14 mm'lik bir alanı kaplayan epiteliyal bariyerin yumuşak doku duvarında B ve T hücrelerinin hakim olduğu enflamatuvar hücre infiltratı gözlenlenmiştir^{20 23}.

Periodontitis ile peri-implantitisin patogenezini karşılaştıran deneysel çalışmalar köpeklerde^{24 25 26} ve maymunlarda^{27 28 29} ligatür modeliyle yapılmıştır. Bu deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları; osseointegre implantların ve dişlerin çevresine yerleştirilen ligatürlerin diş ve implant çevresinde destekleyici dokuların kaybı ve yoğun enflamatuvar bağ dokusu enfiltrasyonu ile seyrettiğini göstermiştir. Peri-implantitisde enflamatuvar bağ dokusu (EBD) alveol kretine doğru genişlemiştir ve yoğun bir osteoklast varlığı görülmektedir³⁰ (**Şekil 2-1**). Ligatürler çıkarıldıktan sonra yüzde 20 olguda hastalığın ilerleyişi durmasına rağmen yerleşmiş peri-implantitis lezyonlarının çoğunluğunda 1 yıla kadar süren kemik kaybı görülmüştür²⁶.



Şekil 2-1: Diş ve implant bölgelerinde alveolar krete enflamatuvar bağ dokusu (EBD) uzantısının yayılması. EBD implant bölgelerinde alveolar krete ulaştı ve kemik iliğine kadar ilerledi. Doğal diş bölgelerinde EBD apikalinde suprakretal bağ dokusu liflerinden oluşan bir tabaka ile alveolar kretten ayrılmıştı (Lindhe ve arkadaşları 1992 'deki'¹⁷ çalışmasından uyarlandı)³⁰.

Ayrıca, histolojik analizlerde peri-implantitis lezyonlarındaki enflamatuvar bağ dokusunun periodontitise göre 1) daha büyük 2) alveolar krete daha yakın 3) daha büyük oranda nötrofil ve osteoklast içerdiği gösterilmiştir³¹.

2.5. Periodontal ve Peri-implanter Hastalığın İmmunolojisi

Bağışıklık sisteminin enfeksiyonlara karşı oluşturduğu tepkiye bağışık yanıt adı verilir. Doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık olarak ikiye ayrılır. Doğal bağışıklık enfeksiyona karşı verilen ilk yanıtları kapsar ve enfeksiyona özgü değildir. Edinsel bağışıklık ise doğal bağışık yanıtı izleyerek oluşur. Enfeksiyona özgü savunmada daha etkili yanıtlar verir. Temel savunma hücreleri lenfositlerdir³².

Lenfositler; kazanılmış bağışıklığı düzenleyen kilit hücrelerdir. Kemik iliğindeki farklılaşmamış hücrelerden köken alır. Morfolojik olarak birbirine benzeyen lenfositler, işlevlerine göre; T lenfositleri, B lenfositleri ve doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücreler olarak 3 ana gruba ayrılır. B hücreleri humoral bağışıklıkta görevlidir ve antikör üreten plazma hücrelerine dönüşürler. Kemik iliğinde olgunlaşır. Hücre yüzeyindeki antijen bağlayan reseptörler ile hücre sel ya da mikroorganizmaların antijenlerine bağlanabilir. B lenfositinin efektör hücresi plazma hücresidir. T hücreleri ise hücre sel bağışıklıkta rol alır. Timusta olgunlaşır. Antijen reseptörleri majör histokompatibilite kompleksine(MHC) bağlı olarak sunulan peptid yapıdaki antijenleri tanır. MHC özelleşmiş antijen sunan hücrelerde bulunan moleküllerdir. T lenfositleri efektör hücre haline geldiklerinde farklılaşırlar. Yardımcı(T helper) ve Sitotoksik T lenfositleri olarak görev yaparlar. Doğal bağışıklığın bir parçası olan NK hücreleri; konağın savunmasında çok önemli bir yere sahiptir. Enfekte olmuş konak hücrelerindeki değişiklikleri tanır ve bu hücreleri ortadan kaldırır. Makrofajların salgıladığı interlökin-12'ye(IL-12) yanıt vererek interferon gama(IFN- γ) salgılar. IFN- γ da fagosit edilen mikroorganizmaların öldürülmesi için makrofajları aktive eder^{32 33}.

Fagositik hücreler; fagositöz yeteneğiyle enfeksiyon bölgesindeki mikroorganizmaları tanıyarak ortadan kaldıran hücrelerdir. Nötrofiller, kanda en büyük grubu oluşturan ve enfeksiyon bölgesine ilk gelen fagositik hücrelerdir. Monositler, nötrofillere göre kanda daha az sayıdadır. Damar endotelini geçip dokulara yerleştiklerinde makrofaj adını alırlar. Makrofajlar sitokinler ve mikrobiyal ürünlerle

uyararak aktif olabilirler. Aktif olan makrofajlar; mikroorganizma fagositozu, antijen sunma ve pro-enflamatuvar sitokin salınımı yaparlar^{32 34}.

Dendritik hücreler; antijen sunan hücrelerdir. Antijeni yakalar, işler ve T lenfositlerine sunar³².

Sitokinler; bağışıklık sistemi hücrelerinin farklılaşmasında ve çoğalmasında etkili olan, hücreler arası iletişimi sağlayan, bağışıklık sistemi hücreleri ve farklı hücre grupları tarafından salgılanan protein yapısındaki maddelerdir³².

Kompleman sistemi; hücre membranında ve dolaşımında bulunan proteinlerden oluşur ve konak savunmasında kritik görevler alır. Bu proteinlerin çoğu proteolitik enzimlerdir. Enzimlerin ardı ardına aktif hale gelmesiyle sistem çalışmaya başlar^{32 34}.

Periodontitis sırasında, enflamatuvar infiltrasyon, periodonsiyumun derin dokularını işgal ederek sement, periodontal ligaman ve alveolar kemiğin tahrip olmasına neden olur. Hastalığın ilerlediği olgularda; doku yıkımı dişte mobiliteye ve dişin kaybına yol açar³⁵.

Peri-implantitisin bağışık yanıtı periodontitise benzerlik gösterir. Lezyonların olduğu bölgelerde lenfositler ve plazma hücreleri egemendir^{36 37}. Periodontitise göre büyük oranda polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar ile karakterize edilir^{38 39}. Ayrıca peri-implantitis lezyonlarında hücre infiltrasyonu dışında, komşu alanlarda yoğun damarlanma görülür⁴⁰.

Peri-implanter mukozitis ile karşılaştırıldığında, peri-implantitis(olgu tanımı: sondalamada kanama:+, süpürasyon, radyografik kemik kaybı) lezyonlarında daha fazla nötrofil ve daha büyük “B hücreleri pro-kısımları (CD19 +)” gözlenmiştir⁴¹. Peri-implantitisli bölgelerde IL-1 α ’nın osteoklast aktivasyonunda baskın rol oynadığı histokimyasal analizler ile gösterilmiştir⁴².

2.6. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklarda Doku Yıkım Mekanizması

2.6.1. Periodontitis Doku Yıkım Mekanizması

Periodontitis birbirini takip eden yıkım görülen (aktif) ve durağan (stabil) dönemlerle seyreder. Aktif dönem; genelde kısa süreli ancak doku yıkımının daha hızlı yaşandığı bir dönemken, durağan dönem ise daha uzun süren ve doku yıkımının

olmadığı veya az olduğu bir dönemdir. Mikrobiyal biyofilmin birikimi ve olgunlaşması sonrasında konak yanıtının devreye girmesi ile monositler etkin hale gelir. Bu durum periodontal ligaman ve alveol kemiğinin yıkımına ve bağlantı epitelinin apikale göç etmesine yol açar²².

Bakterilerin virülans faktörleri(endotoksin, enzimler vb), nötrofillerin salgıladığı enzimler ve kompleman sisteminin aktivasyonu, lenfosit ve makrofajlardan çeşitli sitokinlerin(TGF- β , IFN- α , IFN- γ , IL-1, vb) salgılanmasına yol açar. Bu sitokinler sitotoksik ve proliferatif etki göstererek keratinositlerin hasarına neden olur. Hasar gören keratinositlerin hücre farklılaşması ve epitel döngüsünün bozulması sonucu, bağlantı epitelinin apikale göçü başlar²².

Bağ dokusu yıkımı; kollajen sentezinin azalması, ekstrasellüler matriksin ve kollajenin yıkımıyla gerçekleşir. Konak yanıtının devreye girmesi sonucu bağışık sistem hücrelerinden sentezlenen sitokinler ve enzimler, fibroblastların hasar görmesine ve kollajen yapımının azalmasına yol açar. Bakteriyel ve konak kaynaklı kollajenazların etkin olması ile kollajen yıkımı gerçekleşir^{43 44}.

Ekstrasellüler matriksin yıkımına bakteri kaynaklı proteaz ve hyaluronidaz, konak kaynaklı jelatinaz ve stromelisin enzimleri neden olur. Doku yıkımıyla eş zamanlı olarak konağın trombosit kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), IL-1 ve transforme edici büyüme faktörü(TGF- β) hücre proliferasyonunu ve ekstrasellüler matriks sentezini uyarak yeni matriks ve kollajen fibrillerini oluşturur^{43 44}. Doku yıkımı bu kollajen fibrillerin ve matriksin olgunlaşmasına engel olmaktadır^{43 44}.

Fibroblastların etkilenmesi, kollajenaz sentezinin azalması, sement ve alveol kemiği arasında uzanan kollajen fibrillerin kaybı ve bağ dokusu ekstrasellüler matriksinin yıkılması ile periodontal ligamanın yıkımı görülmektedir. Bu dönemde sement yüzeyinde rezorbe bölgeler ve yüzeydeki sementoblast tabakada kayıplar oluşmaktadır⁴⁴.

Alveol kemiği yıkımı; uyarılmış konak hücrelerinden salgılanan sitokin, prostaglandin ve lökotrien gibi iltihabi mediyatörlerin osteoklastik aktiviteyi arttırması sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bakteri ürünleri doğrudan osteoblastların fonksiyonlarını engelleyip kemik yapımını olumsuz yönde etkiler. Kemikteki remodelling periodontal hastalık süresince devam etmektedir. PDGF, TGF- β , bone morfojenik protein(BMP) ve insülin benzeri büyüme faktörü(IGF) gibi mediyatörler

osteojenik aktiviteyi artırırken, IL-1 β , TNF α ve PGE₂ gibi mediyatörler de osteoklastik aktiviteyi artırır hem de osteojenik aktiviteyi baskılar. Kemikteki yapım-yıkım dengesi yıkım yönünde ilerler ve dişi destekleyen alveol kemiğin kaybıyla sonuçlanır⁴⁵.

2.6.2. Peri-implantitis Doku Yıkım Mekanizması

Plak birikimi ve sonrasında gelişen enflamasyon, peri-implantitis için en önemli etyolojik faktör olarak kabul edilir⁴⁶. Bakteriyel toksinler; monosit ve makrofajlardan sitokin salınımını indükler. Sitokinler fibroblastalardan prostaglandin ve proteinaz salınımına yol açar. Bu da alveol kemiğinin periodontitistekine benzer şekilde ayrışması ve ekstrasellüler matriksin yıkılmasına yol açar⁴⁷.

Periodontitis ve peri-implantitis yaygın etyolojik faktörleri paylaşırsa da insan dişeti ve mukozal biyopsilerinin karşılaştırmalı analizleri önemli histopatolojik farklılıkları ortaya çıkarmıştır⁴⁸.

Peri-implantitis lezyonları periodontitis lezyonlarının iki katından daha büyük bir alanı etkiler. Etkilediği bu alandaki plazma hücreleri, makrofaj ve polimorfnükleer hücre sayısı ve yoğunluğu periodontitis lezyonlarından fazladır. Peri-implantitis lezyonlarının baskın hücreleri plazma hücresidir ve periodontitis lezyonlarının aksine enflamatuvar hücre enfiltrasyonunun daha merkezi alanlarındaki peri-vasküler bölmelerde çok sayıda polimorfnükleer lökosit (PMNL) de mevcuttur. Bu durum, peri-implantitis olan bölgelerde artmış bir PMNL hücre aktivitesi olduğunu gösterebilir⁴⁹.

Peri-implantitis lezyonları cep epitelinin apikeline uzanır ve sınırlarında sağlıklı bağ dokusu görülmeyebilir. Bu nedenle, klinik açıdan peri-implantitis lezyonları daha agresif bir karakter sergileyebilir ve periodontitis lezyonlarına kıyasla daha hızlı ilerleyebilir. Peri-implantitis lezyonlarında, enfiltre olmuş bağ dokusu alanlarına komşu sağlıklı bağ dokusunda damarsal yapı yoğunluğunun enfiltrasyon içinden daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Konak yanıtında görev alan hücrelerin bakteriyel tehdidi hedeflemek için daha uzun yol kat etmesi gerektiğini düşündürmektedir⁴⁰.

DeneySEL peri-implantitis bölgelerinde doku yıkımı, deneySEL periodontitis bölgelerine göre daha hızlı ve daha yaygındır. Etyoloji ve klinik özelliklerdeki benzerliklere rağmen, insan periodontitis ve peri-implantitis lezyonları histopatolojik

açından farklı özelliktedir. Periodontitise göre daha hızlı seyreden doku yıkımı olduğundan peri-implantitis tanısı konulan hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir⁵⁰.

2.7. Periodontal ve Peri-implanter Doku Yıkımı İle İlişkili Moleküller

2.7.1. Natural Resistance-Associated Makrofaj Protein-1(NRAMP-1)

Periodontitis ve peri-implantitis gibi enflamatuvar hastalıklarda, doğal ve kazanılmış bağışıklık birlikte rol oynar. Fagositoz; antimikrobiyal enzimler, peptidler, düşük pH ve oksitleyici moleküller gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla patojenleri ortadan kaldırmak için doğal bağışıklıkta büyük önem taşır^{51 52}.

NRAMP-1 doğal bağışıklıkta etkin rol oynayan makrofajların fonksiyonunu ve enfeksiyona karşı doğal bağışık yanıtını etkiler. NRAMP-1 monositlerin ve makrofajların lizozomal bölmesinde eksprese edilen bir membran proteindir. Fagositozdan sonra, NRAMP-1, mikroorganizma içeren fagosomun zarını hedefler ve mikrobiyal replikasyonu etkilemek için intra-fagosomal ortamı değiştirebilir. Ayrıca periodontitis ve peri-implantitise önemli rol oynayan *Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia* gibi bakterilerin temel besin maddelerini yok ederek bu mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlarda bakteriyostatik bir rol oynar^{53 54}. NRAMP-1 homologları diğer birçok hayvan türünde de tanımlanmıştır. Bu homologların bazılarının iki değerlikli katyon taşıyıcıları olduğu gösterilmiştir⁵⁴. NRAMP-1, *solute carrier family 11 member 1a* (SLC11A1) geni tarafından kodlanır. SLC11A1 geninin yeri 2. kromozomun q35 bölümündedir ve 15 ekzonu bulunur^{54 55}. SLC11A1, protein fonksiyonunu değiştiren rs2276631(intronda) ve rs17235409 (ekzonda) içeren bir dizi tek nükleotid polimorfizmi (TNP) içerir⁵⁶. Bu TNP'lerin; tüberküloz, cüzzam, enflamatuvar bağırsak hastalığı, multipl skleroz, Crohn hastalığı, tip 1 diyabetes mellitus ve romatoid artrit gibi enflamatuvar, otoimmün ve bulaşıcı hastalıklarla ilişkisini değerlendiren birçok çalışma vardır^{54 57}.

2.7.2. Monosit Kemoatraktan Protein-1(MCP-1)

Kemokinler, geniş polipeptid ailelerden oluşan enflamasyonun önemli göstergelerindendir. Enfeksiyon, allerji, doku hasarı, diyabet, malign tümörler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir⁵⁸.

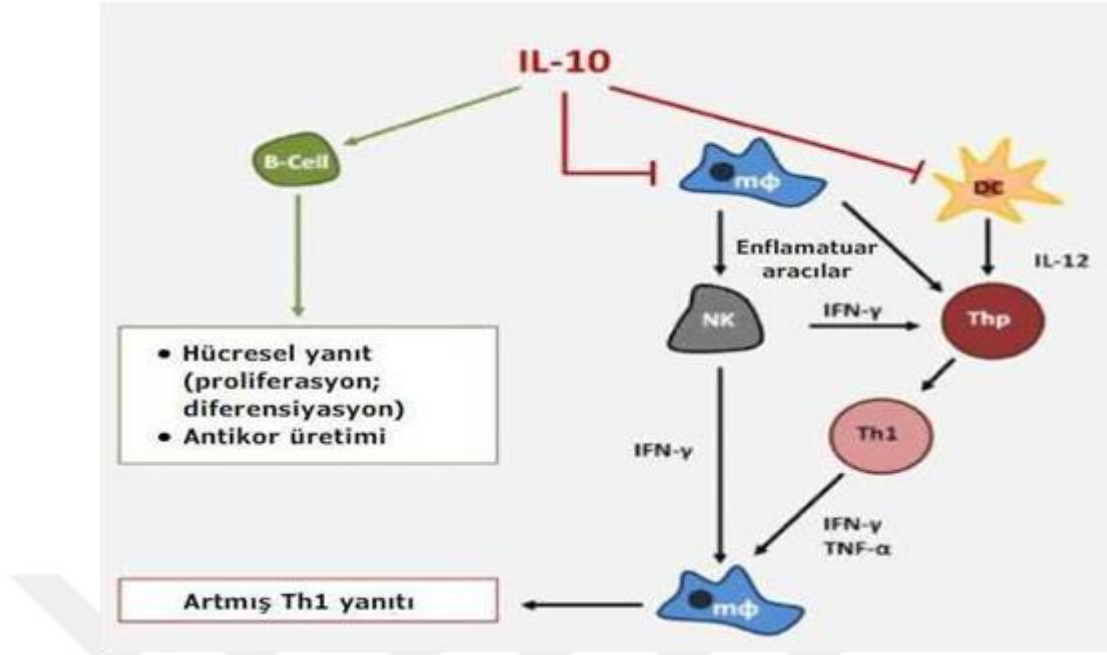
Monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1) bir kemokindir. MCP-1, mononükleer hücre aktivasyonunu sağlayarak enflamasyon bölgesine göçüne ve sitokin sentezi ile enflamatuvar sürece etki eder. CCL2 geni tarafından kodlanır. MCP-1'in kemokin reseptörü CCR2'dir⁵⁹. CCR2 proteinini kodlayan genin 1.ekzonunun 190.nükleotid bölgesinde G'nin A'ya dönüşümüne neden olan bir polimorfizm bulunmaktadır. Bu polimorfizm proteinin transmembran bölgesindeki valin(V)'in izölösin(I)'e (V64I) değişmesine neden olur. Bu polimorfizmin görüldüğü bireylerde enflamatuvar hastalıklara düşük de olsa bir risk taşıdığı bildirilmiştir⁶⁰.

MCP-1 geninin uzak düzenleyici bölgesindeki A2518G polimorfizminin MCP-1'in transkripsiyon aktivitesini etkileyerek protein seviyesini değiştirdiği görülmüştür. Bu durum; kardiyovasküler hastalıklar, tip 1 ve tip 2 diyabet, insülin direnci gibi hastalıklarla ilişkisi olduğu bildirilmiştir⁶¹.

Hiper-enflamatuvar monosit fenotipi, periodontal yıkımda önemli bir belirteç olabilir⁶². Bu nedenle, savunma sisteminde önemli bir role sahip olan MCP-1 ve CCRL2 ekspresyonunun düzenlenmesi, hem hastalığın hem de periodontitisin yönetilmesinde önemli bir adım olabilir⁶³.

2.7.3. İnterlökin-10(IL-10)

İnterlökin 10(IL-10), anti-enflamatuvar bir sitokindir. Temel işlevi, enflamatuvar yanıt baskılanması ve doğal öldürücü hücrelerin, T hücreleri ve B hücrelerinin çoğalmasının ve farklılaşmasının düzenlenmesidir. IL-10,en önemli görevi T_{h1}/T_{h2} dengesinin düzenlenmesidir. IL-10, T_{h1} ve T_{h2} bağışık yanıtlarını inhibe edebilir. Ancak T_{h1} alt grubu üzerindeki etkisi baskındır. Ayrıca IL-10; aksesuar hücrelerde IL-12 sentezini baskılayarak, T_{h1} hücrelerinden IFN- γ üretimini inhibe ederek T_{h2} yanıtının bir destekçisidir (pleiotropik etki)^{64 65}.



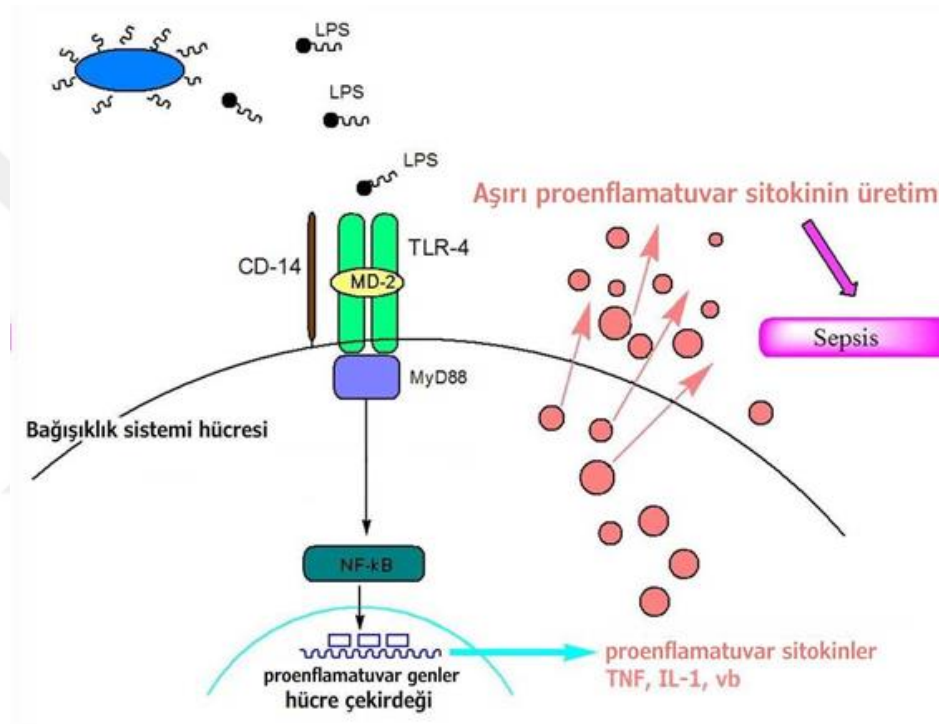
Şekil 2-2: IL-10'un işlevi ⁶⁶

IL-10 lenfositler, monositler ve makrofajlar dahil çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir. Baskılayıcı etkisini esas olarak IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ ve GM-CSF gibi en tipik enflamasyon belirteçlerine karşı gösterir^{67 68}. IL-10 birçok hastalıkta fizyopatolojik süreçlere aracılık eder ^{64 65}. Periodontal sağlık ve dinginlik için gereklidir. Periodontal hastalığın ilerlemesini yavaşlatır^{69 70}. IL-10 eksikliğinde periodontal doku yıkımı ile kemik rezorpsiyonunu hızlanır ve kemik yapımı azalır^{71 72}. Cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra IL-10 ekspresyonunun arttığı ve lokal enflamasyonun azaldığı gösterilmiştir. Bu da IL-10'un periodontal onarım sürecinde rolü olduğunu göstermektedir⁷³.

IL-10 geninin promotör bölgesinde daha önce yaygın üç tane tek nükleotid polimorfizmi(TNP) olan -1082A/G (rs1800896), -592C/A (rs1800872) ve -819C/T (rs1800871) tanımlanmıştır⁷⁴. Bu TNP'ler, in vitro olarak incelendiğinde IL-10 mRNA ve IL-10 protein ekspresyonu ve transkripsiyonunu kontrolettiği rapor edilmiştir⁷⁴.

2.7.4. CD14

CD14 monosit/makrofajların, nötrofillerin ve fibroblastların yüzeyinde bulunan lipopolisakkariti(LPS) toll like reseptörlere(TLR) sunan gliko-fosfatidilinositol bağlantılı bir proteindir⁷⁵. 5q23-21 kromozomu üzerinde kodlanmış bir gendir. Membrana bağlı CD14 (mCD14) ve çözünür CD14 (sCD14) şeklinde iki protein formunda eksprese edilir⁷⁶. mCD14 bakteriyel LPS karşı hücresel tepki sürecinde yer alır. sCD14 plazmada yüksek miktarda bulunur⁷⁷. sCD14, doğrudan T ve B hücreleriyle etkileşime girerek hücresel ve humoral bağışık yanıtı düzenleme potansiyeli vardır.



Şekil 2-3: CD14, TLR-4 ile LPS'nin tanımlanmasına yardımcı olur⁷⁸

Enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda serumdaki sCD14 konsantrasyonu artar. CD14, LPS ile uyarılan kemik rezorpsiyonunda ve monosit-endotelial hücre etkileşimlerinde rol alır⁷⁶. CD14 reseptörünün mCD14 ve sCD14 formlarının oluşumu periodontal hastalığı olanlarda gösterilmiştir⁷⁶.

CD14 rs2569190(-260) promotör bölgesinde (-159 olarak da bilinir) tek bir nükleotid polimorfizmi (C> T), genin yüksek sCD14 eksprese etmesine neden olur. CD14'ün hem heterozigot CT hem de homozigot TT genotipleri, CC genotipli CD14

genine göre daha yüksek sCD14 ekpresyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, CD14 genotiplerinin(CT ve TT) daha yüksek ekspresyonu olan hastalarda, sCD14 serum seviyesi artar⁷⁹.

2.8. Genetik

İnsan genomu, 22 çift otozom ve iki cinsiyet kromozomundan oluşur ve tüm genetik bilgiyi yapısında barındıran deoksiribonükleik asitten(DNA) meydana gelir. DNA nükleotidlerden oluşan ikili sarmal ve antiparalel uzanan polimer zincir yapısındadır⁸⁰. Nükleotidler bulundurdıkları pürinler(Adenin (A), Guanin (G)) ve pirimidinlere(Timin (T), Sitozin (C) ve Urasil(U)) göre adlandırılır. Genetik bilgi bu baz çiftlerinin farklı diziler halinde sıralanması ile meydana gelir. Üç nükleotid baz çiftinin yan yana gelmesi kodonu meydana getirir. Protein sentezi esnasında her bir kodon belli bir aminoasidin kodunu içerir⁸⁰.

Gen; RNA'lara veya polipeptidlere ilişkin bilgiyi içeren, kromozomun belirli bir kısmında bulunan nükleotid dizininden oluşmuş temel işlevsel ve fiziksel kalıtım birimidir⁸¹. Proteinler doğrudan genler tarafından kodlanmazlar. Genetik bilgi; DNA ilgili bölgesinin 5'- 3'yönünde kopyalanmasıyla mRNA vasıtasıyla üretilir. DNA'da nükleotidler ekzon(kodlayan) ve intron(kodlamayan) bölgelerde bulunur. Genler; kromozomun üzerinde lokus adını alan doğrusal ve net bir konumda sıralanmıştır. Lokuslarda anneden ve babadan gelen iki allel yer alır⁸¹.

Allel; bir genin belirli kromozomal lokusta bulunan varyantlarından her biridir. Toplumda en sık görülen sağlıklı fenotiple ilişkilendirilen versiyonu yabanıl(wild Type) allel olarak adlandırılır. Yabanıl allelden mutasyon veya nükleotid dizisindeki farklılıklar ile ayrılan tipine polimorfik allel denir. Yabanıl genler standart olarak değerlendirilir ve karşılaştırmalar bunun üzerine yapılır⁸².

Genotip; bir canlının bütün lokuslarındaki ya da daha özelleşmiş bir lokusundaki genetik yapısını meydana getiren alleller bileşimidir. Canlının genetik bileşimidir. Lokusta bulunan karakter özelliğini ortaya koyan allel çifti aynı olduğunda homozigot , farklı olduğunda heterozigot genotip olarak isimlendirilir⁸³.

Fenotip; genotipik yapının klinik, morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal veya moleküler birer özellik olarak gözlemlenmesidir⁸⁴.

2.8.1. DNA ve Mutasyonları

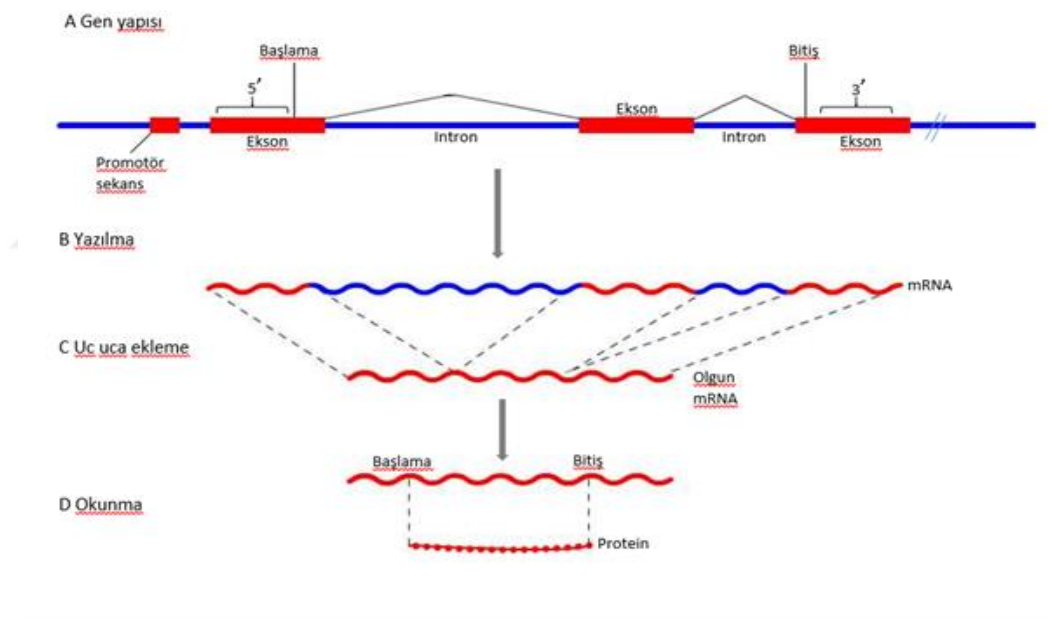
Fenotipi etkileyebilen ve DNA nükleotid dizisinde meydana gelen kalıcı değişikliklere mutasyon denir⁸⁵. Mutasyonlar; genom mutasyonları, kromozom mutasyonları ve gen mutasyonları olarak görülebilir. Genom mutasyonlarında hücre kromozom sayısı etkilenir. Kromozom mutasyonları, kromozomun yapısal değişikliğine neden olur. Gen mutasyonlarında her bir gende değişiklik söz konusudur⁸⁶. Mutasyona neden olan fiziksel ya da kimyasal ajanlara(örn; sigara, radyasyon, güneş ışığı vb.) mutajenik denir. DNA'nın kendini kopyalaması sırasında meydana gelen hatalar sonucu mutasyonlar oluşabilir⁸⁵.

İnsan genomu boyunca, her iki yüz nükleotitte bir dizi değişikliği görülür. Bu değişiklikler; tek bir nükleotidin yer değiştirmesi, bir ya da daha fazla nükleotidin araya girmesi(insersiyon) ya da çıkması şeklinde olabilir. Ayrıca; protein kodlayan genin ilgili bölgesinde ya da karakteristiğini etkileyen gen dışı bölgelerde olabilir ya da olmayabilir. Bu nedenle fenotipte değişiklik görülebilir ya da görülmeyebilir. Mutasyonun fenotipe etkisi geni ne kadar değiştirdiği ve nerede gerçekleştiği ile ilgilidir⁸⁷.

Spontan Mutasyonlar; kendiliğinden gerçekleşen, herhangi bir etkene bağlı gelişmeyen ve genel olarak genin nükleotid dizisindeki rastgele değişikliklerdir⁸⁸. **Uyarılmış Mutasyonlar;** çevresel bir faktörün etkisiyle oluşan mutasyonlardır. Doğal ya da yapay etkenler sonucunda oluşabilir⁸⁸. **Nokta Mutasyonları;** tek bir nükleotid bazının başka bir nükleotid bazıyla yer değiştirmesidir. Pürin bazı yine bir pürin bazıyla ya da pirimidin bazı pirimidin bazıyla(A, G ile ya da T,C ile) yer değişmiş ise buna **transisyon**, bir pürin bir primidinle (G,C ile ya da A,T ile) yer değiştirise buna **transversiyon** denir. Kodlanan aminosait kod dejenerasyonu nedeniyle değişmez ise **sessiz mutasyon**, farklı bir aminoasit kodlanırsa **anlam değiştiren-yanlış anlamlı mutasyon** ve durma kodunu üretirse **anlamsız mutasyon** meydana gelir^{88 89}. **Çerçeve Kayması;** nükleotid dizisine tek bir bazın eklenmesi ya da çıkması sonucu dizideki tripletlerin kaymasına ve translasyonda üçlü okumanın değişmesine neden olur. Değişen kodonların protein sentezini durdurucu kodon(UAA,UGA,UAG) olma olasılığı vardır. Çerçeve kayması sonucu oluşan mutasyonların etkileri çok zararlı olabilir. Duplikasyon, insersiyon ve delesyon sonucu çerçeve kayması gerçekleşebilir⁸⁵.

2.9. Genetik Polimorfizm

İnsanların DNA dizisi %99 oranında aynıdır. İnsanlar arasındaki genetik çeşitlilik DNA zincirindeki küçük farklılıklardan kaynaklanır. Genetik polimorfizm; belirli gen lokusundaki en az iki adet allelin toplumun %1'ini aşkın bireyde gözlenmesidir. DNA dizisindeki meydana gelen değişiklikler; genetik olarak belirlenen; fiziksel, anatomik özellikler, hastalıklara yatkınlık gibi bireyin fenotipik durumunu etkiler. Fenotipi etkileyen DNA dizindeki değişiklikler mutasyon olarak adlandırılır. Kalıtsal hastalıklarla ilişkilidir. DNA dizisindeki değişiklikler fenotipi etkilemiyorsa polimorfizm olarak adlandırılır ve toplumdaki genetik çeşitliliği oluşturur⁹⁰. Polimorfizmin genler üzerinde olabileceği; promotor (5'UTR,5'-kanat bölgesi), intron, ekzon ve kodlamayan (3'UTR,3'-kanat bölgesi) bölgeleri **Şekil 2-4**'te gösterilmiştir⁹¹.



Şekil 2-4: Gen yapısı ve protein sentezi⁹²

2.9.1. Tek Nükleotid Polimorfizmleri-TNP (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs)

Belirli baz pozisyonlarında oluşan ve DNA dizisindeki bir nükleotid yerine diğer üç nükleotidden birinin yer değiştirmesiyle oluşan polimorfizm tek nükleotid polimorfizmidir⁹³. Polimorfizm çeşitleri arasında insan genomunda en çok görülen TNP'lerdir. İnsan genomunda 10.000.000 üzerinde TNP belirlenmiştir. TNP'ler

çoğunlukla intronlarda görülür. TNP varlığı hastalık nedeni değildir. Genellikle hiçbir değişikliğe yol açmazken, protein sentezini etkileyerek ilgili yanıtta farklılaşmaya neden olabilirler. Bu durum hastalığa yatkınlıkta etkili olabilmektedir. Birçok faktörün etkilediği hastalıklarda sorumlu genlerin incelenerek hastalığa yatkınlığın biyobelirteci olarak TNP'ler kullanılabilir⁹⁴.

Etkileri gözönünde bulundurulduğunda; sessiz ve protein fonksiyonunu etkileyen TNP'ler olarak ikiye ayrılırlar.

Sessiz TNP'ler: Oluşan tek nükleotid polimorfizmi fonksiyonel bir değişikliğe neden olmamaktadır ve kalıtsal bir etkisi yoktur. Protein sentezini etkilenmemektedir.

Protein Fonksiyonunu Etkileyen TNP'ler: Aminoasit dizisinin, gen ürününün ve regülatör dizinin fonksiyonlarının değişmesine neden polimorfizmdir ve kalıtsal etki oluşturur. Etkileri ilaç duyarlılıkları ve çeşitli hastalıklara yatkınlık olarak gözlemlenebilen önemli polimorfizmlerdir⁹⁵.

2.10. Genetik Hastalıkların Sınıflandırılması

2.10.1. Basit Genetik (Mendelyan) Hastalıklar

Basit genetik hastalıklar tek gen lokusunda meydana gelen mutasyonlar sonucu otozomal resesif, otozomal dominant ya da X kromozomuna bağlı olarak klinikte hastalık fenotipi olarak görülmektedir. Toplumdaki bireylerin %0.1'den daha azında görülmektedir. Papillon Lefevre sendromu⁹⁶, Crouzon sendromu, amelogenezis imperfekta⁹⁷, dentinogenezis imperfekta, kleidokranial displazi ve hipodonti diş hekimliğinde gözlemlenen basit genetik hastalıklardandır^{98 99}.

Tek gen lokusunda meydana gelen bir ya da iki alleldeki mutasyonun olduğu bazı basit genetik hastalıkların klinik tablosunda şiddetli periodontal durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu durumlar; ayrı gen lokuslarının birbirlerinden bağımsız biçimde periodontal hastalıklar üzerine etkisi olabileceğini göstermektedir. Mutasyonlar sonucu değişen protein fonksiyonu, konağın bağışık yanıtını değiştirerek periodontal hastalıklara yatkınlığı arttırabilir⁹⁹.

2.10.2. Kompleks Genetik Hastalıklar

Birden fazla gen lokasyonunun birbiriyle ilişkisi sonucu oluşan kompleks genetik hastalıklar; toplumdaki bireylerin %1'inden daha fazlasında görülmektedir. Bu hastalıklarda, basit genetik hastalıklardaki genetik aktarım ailesel geçiş gibi değil daha karmaşık bir yol izlemektedir⁹⁹. Bu tip hastalıklarda, fenotipin ortaya çıkışında beş ila sekiz arası genin neden olduğu düşünülmektedir⁹⁹.

Etyolojisinde, genotipe ek olarak çevresel faktörlerinde etkili olmaktadır. Genellikle tek bir alleldeki polimorfizm hastalığa yatkınlığı arttırsa da, hastalığın kesin belirleyicisi değildir. Birçok gendeki polimorfik allel sonucu oluşan gen ürünü ya da protein fonksiyon değişiklikleri çevresel faktörlerle beraber hastalığın etyolojisinde klinik tabloda değişimlere yol açabilmektedir. Genlerdeki polimorfizmlerin birbiriyle ve çevresel faktörlerle ilişkisi hastalığın gelişme riskini artırabilir ya da azaltabilir^{98 99}.

2.11. Genom Analiz Teknikleri

2.11.1. DNA İzolasyonu

Genetik kökenli hastalıklara tanı koymada DNA'nın elde edilmesi amacıyla DNA izolasyonunu yapılır. Çeşitli vücut sıvıları, kan, tükürük ve doku örneklerinden DNA ayrıştırılabilir. DNA dışındaki bileşenler kimyasal ve fiziksel yöntemlerle ayrıştırılır.

2.11.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

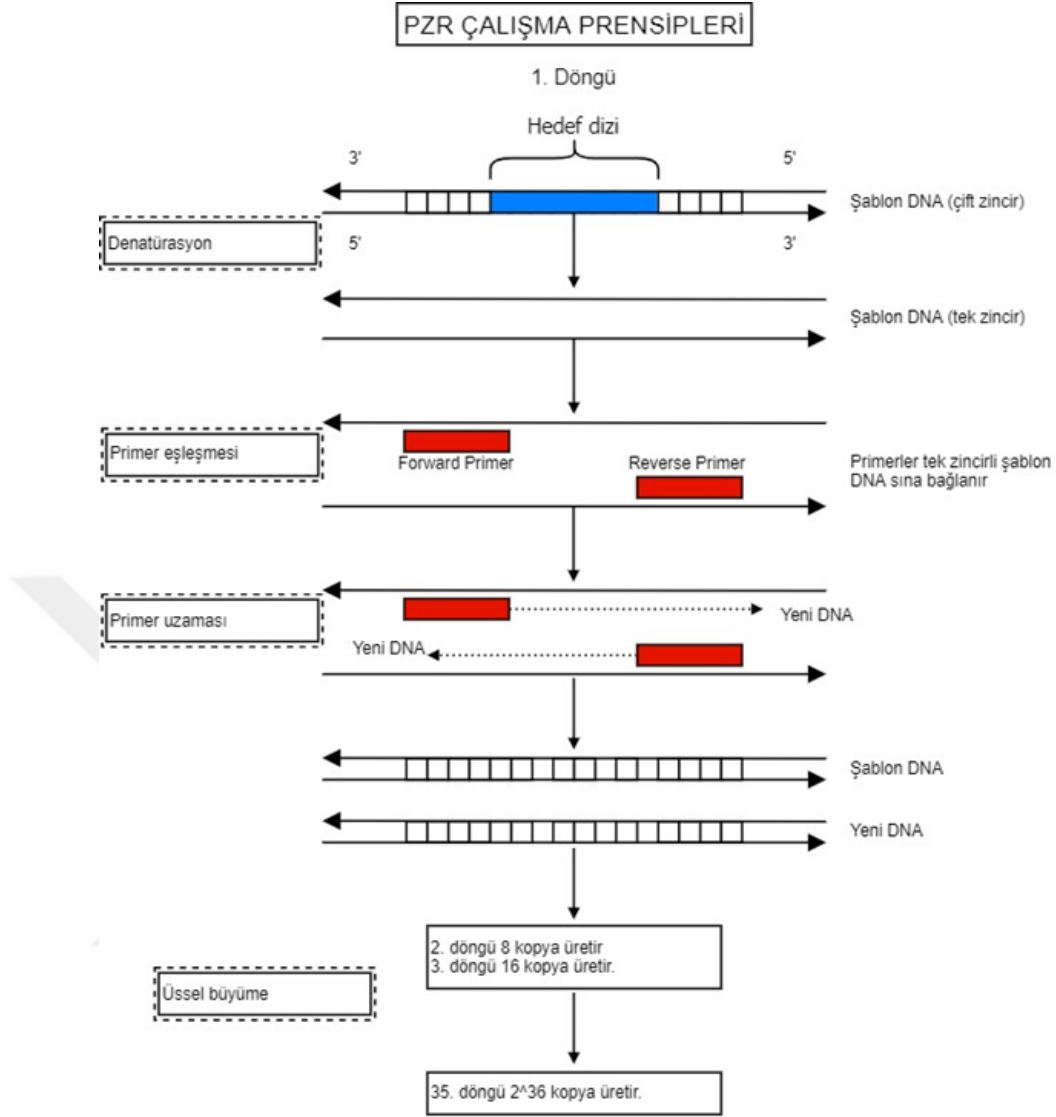
Polimeraz zincir reaksiyonu, DNA'daki belirli alanın *in vitro* ortamda kopyalanarak çoğaltılmasını sağlayan enzimatik bir metoddur. Bu yöntemle özgül bölgeye ait DNA bilgisi çoğaltılır ve moleküler açıdan değerlendirilebilir DNA konsantrasyon düzeyi sağlanır^{100 101 102}.

Polimeraz zincir reaksiyonu; DNA haritalandırması ,DNA parmak izi analizi, genetik hastalıkların tanısı, adli tıpta, tarımda ve sistematik çalışmalarda kullanılmaktadır^{100 101 102}.

Polimeraz zincir reaksiyonu üç basamaklı bir döngüden oluşur. Bu aşamalar çift sarmallı DNA'nın tek sarmala düşürülmesi (denatürasyon), primerlerin bağlanması ve primelerle birleşmiş zincirin uzamasıdır. Yeni DNA zinciri her aşamada 2 katına çıkar ve DNA dizisi genişleyerek de artar. Genelde işlem otuz defa tekrarlanır. Otuz döngü sonunda tek bir DNA molekülünden 2^{30} yeni molekül elde edilebilir^{100 101 102 103 104}.

Dört deoksinükleotid trifosfat(dNTP) ve iki oligonükleotid varlığında, ilk olarak DNA 5 dakika süreyle 90-95° C'ye kadar ısıtılır ve böylelikle denatürasyon gerçekleşir. Daha sonra sıcaklık 50-70° C'ye düşürülür ve tek zincir haline gelen DNA'ya özgül primerler bağlanır. 15-30 nükleotid uzunluğundaki özgül primerler yapay oligonükleotitlerdir. Son aşamada reaksiyona Taq-polimeraz enzimi eklenir. Taq-polimeraz ısıya dayanıklıdır ve DNA polimeraz görevi görür. 70-75° C'de Taq-polimeraz enzimi, ortamdaki dNTP'leri 5'-3' yönünde 3' ucuna ekleyerek primerleri uzatır^{100 101 102 103 104}(Şekil 2-5).

Polimeraz zincir reaksiyonunun temel bileşenleri; DNA(hedef diziler), primerler (çoğaltılacak özgül bölgeyi çevreleyen oligonükleotitler), dTNP (A,T,C,G), Taq DNA polimeraz, Magnezyum (uygun iyon ve pH şartları için) ve ısı-döngücüsüdür.



Şekil 2-5: PZR çalışma prensibi¹⁰⁵

2.11.3. DNA Dizi Analizi

DNA baz dizisinin sırasını belirlemede DNA dizi analizi kullanılır. Genetik şifre çözme yöntemi olarak tanımlanabilir. Mutasyonun gen üzerindeki lokasyonu, hastalıkla ilişkilendirilen gen bölgesine dizi analizi yapılarak tespit edilebilir. Birden fazla enzim kesim bölgesi olan, enzim kesim bölgesi olmayan veya nükleotid dizisi bilinmeyen gen bölgelerinde bu yöntem kullanılabilir. Farklı bazlarda biten DNA sentez ürünleri boya terminasyon yöntemi kullanılarak floresan boyalarla işaretlenir. Laserle işaretlenen alanlar uyarılır. Farklı boyalardan farklı dalga boylarında ışık yayılır ve bu ışık ayırt

edilebilir. DNA örneğindeki baz dizisi bu floresan miktarının ölçümünün yorumlanması ile saptanmaktadır^{103 104}.

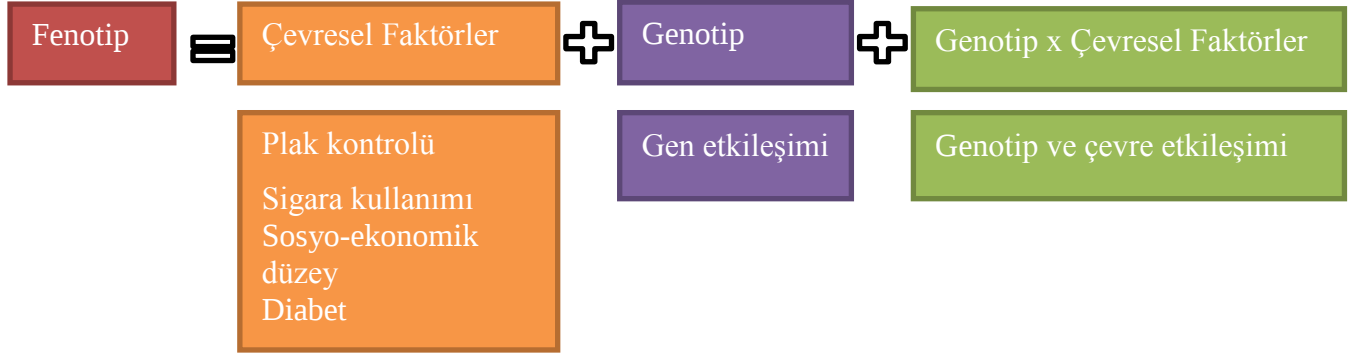
2.11.4. Nükleik Asitlerin Elektroforezi

DNA parçaları restrüksiyon endonükleaz enzimleriyle ayrıştırılır. Jel-elektroforezi yöntemiyle ayrılan parçalar elektrik akımı altında boyutlarına göre birbirinden ayrılırlar. İçinde iki tampon bölmesi üzerine poliakrilamid ya da agarozdan oluşan jel yerleştirilir. Jel içinde bulunan bölmelere analiz edilecek DNA parçaları mikropipetlerle konur ve elektrik akımı gönderilir. Negatif yüklü olan nükleik asitler pozitif elektroda yönelirler. Jel yapısı dolayısıyla büyük moleküllerin hareketine olanak sağlamaz. Küçük DNA parçaları daha hızlı yer değiştirir. Elektroforez sonrası, jelde bulunan DNA parçaları etidyum bromür ile boyanır. Ultraviole ışık altında fotoğrafları çekilir. Aynı jeldeki DNA standartları ile seri bantlar şeklinde görünen parçaların boyutları karşılaştırılarak analiz edilir^{103 104}.

2.12. Periodontal ve Peri-implanter Hastalıklarda Genetiğin Rolü

Periodontitisin ve peri-implantitisin başlanması ve ilerlemesi için patojenik bakterilerin varlığı gerekli olmasına rağmen, bu patojenlerin miktarı her zaman hastalık şiddeti ile uyumlu değildir¹⁰⁶. Periodontitis “multifaktöriyel” ve “kompleks” yapıya sahip bir hastalık olarak tanımlanmaktadır, etyolojisinde yer alan çevresel ve genetik faktörler gibi bir dizi faktörün etkileşiminden kaynaklanır. Kompleks hastalıklar karakteristik olarak poligeniktir. Çeşitli genlerin her birinin sınırlı bir rolü vardır. Bu nedenle bu hastalıklardaki hastalık genleri duyarlılık genleri olarak kabul edilir¹⁰⁷.

En az 20 duyarlılık geninin periodontitis ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir, ancak benzer durumlar için duyarlılık genlerinin miktarı ve çeşitleri hastalığın alternatif formları ve etnik kökene göre değişebilir¹⁰⁸.



Şekil 2-6 : Fenotipi etkileyen faktörler ⁹⁹

Gen polimorfizmleri, genom içindeki belirli konumlardaki varyasyonlardır ve popülasyonun yüzde birden azını etkiler. Genetik polimorfizmler, kodlanmış proteinleri veya bunların ekspresyonlarını değiştirerek muhtemelen doğal ve edinilmiş bağışıklıkta değişikliklere neden olabilir¹⁰⁹. Ayrıca, bazı hastalıklara karşı da koruyucu olabilirler¹¹⁰. Tek nükleotid polimorfizmleri DNA sekansındaki varyasyonları fenotipik değişikliklerle ilişkilendirir ve genellikle karmaşık hastalıkların incelenmesinde araştırılır. Konak tarafından enfeksiyona karşı gösterilen reaksiyonlar çok sayıda gen tarafından düzenlenir. Hücresel ve humoral bağışıklık sistemlerin yeterliliğini düzenleyen genlerdeki varyasyonlar, hastalık için bireysel risk seviyesini belirler. Periodontitis ile ilgili genetik çalışmaların büyük çoğunluğu; sitokinler, antijen tanıma reseptörleri, hücre yüzeyi reseptörleri ve enzimler gibi. bağışıklık veya metabolizmada rol alan gen polimorfizmlerine odaklanmıştır¹¹¹. Hücresel ve humoral bağışıklık sistemlerin yeterliliğini düzenleyen genlerdeki varyasyonlar, hastalık için bireysel risk seviyesini belirler. Genetik koddaki bazı değişiklik formları, kodlanmış moleküllerin fonksiyonunda veya salınmasında değişikliklere neden olabilir. Bu hastalık şiddetinde artışa veya hastalığa duyarlılıkta artışa neden olabilir^{112 113}.

Gen polimorfizmleri; gen ekspresyonunu, protein üretimini ve sitokin salınımını etkileyebilir⁹⁹. Birçok gözlemsel çalışma, farklı gen polimorfizmleri ile peri- implantitisin oluşumunun olası ilişkisine değinmiş, çoğunluğu IL-1'e odaklanmıştır^{114 115}. Son gözlemsel çalışmalar ayrıca osteoprotegerin, IL-6, CD14 159C/T ve TNFa 308A/G'nin gen polimorfizmleri ile potansiyel bir ilişkiye işaret etmiştir^{116 117 118 119}.

Prospektif klinik çalışmalar ve yeterli örneklem sayısına sahip çalışmalar hala eksikken, varolan kanıtlar peri-implantitisin patogenezinde farklı TNP'lerin olası etkisini göstermektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Klinik Çalışmalar

3.1.1. Hasta Belirleme Kriterleri

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniklerine başvuran, sistemik hastalığı bulunmayan, başvuru tarihinden altı ay öncesine kadar herhangi bir periodontal tedavi görmemiş olan, son üç ayda antibiyotik ve düzenli olarak ilaç kullanmayan, sigara kullanmayan, 18-60 yaş aralığında 32 kronik periodontitisli(PT), 33 periimplantitisli(Pİ) ve 33 periodontal açıdan sağlıklı(S) kadın ve erkek 98 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın örneklem sayısı PASS (Power Analysis and Sample Size Software (2017) NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/pass) programı ile hesaplanmıştır. Daha önce yapılan benzer bir çalışmanın sonuçlarına dayanarak¹¹⁹, peri-implantitis ve sağlıklı implant gruplarının TNF α 308A/G allel dağılımlarının kıyaslanmasındaki oranlar (peri-implantitis A allel %12,5 ve sağlıklı implant A allel %54,8) dikkate alınarak, çift yönlü alternatif hipotez, %90 güç ve %5 Tip I hata payı ile her bir grup için örneklem sayısı %5 dropout olarak düşünülerek, en az n:31 olacak şekilde üç gruba toplam 93 hasta olarak hesaplanmıştır.

Kronik periodontitisli hastaların dahil edilme kriterleri: Yaşları 18-60 arasında değişen, mevcut dişlerin en az %30'unda 5 mm veya daha derin periodontal cep varlığı olan, bu dişlerde 3mm'den fazla kemik kaybı bulunan ve klinik olarak sondalamada kanama tespit edilen toplam 32 hasta kronik periodontitisli(PT) grubuna dahil edilmiştir.

Peri-implantitisli hastaların dahil edilme kriterleri: Yaşları 18-60 arasında değişen, en az 1 peri implanter bölgede 4 mm'den fazla sondalanabilir cep derinliği olan, en az 1 peri implanter bölgede 2 mm veya daha fazla kemik kaybı olan ve klinik olarak en az 1 peri-implanter bölgede sondalamada kanama ve pü varlığı saptanan toplam 33 hasta Peri-implantitis(Pİ) grubuna dahil edilmiştir.

Kontrol grubunun dahil edilme kriterleri: Yaşları 18-60 arasında değişen, yukarıdaki hastalık kriterlerini bulundurmayan, herhangi bir şekilde peri-implantitis ve periodontitis hastalık geçmişi olmayan, periodontal ve peri-implanter açıdan sağlıklı toplam 33 birey kontrol(S) grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2 Örneklerin Toplanması

Tükürük örnekleri, çalışmaya dahil edilen her bir bireyden günün erken saatlerinde 10 dk süresince 15 mililitrelik falkon tüplerine (Cryo.S Greiner Bio-one, GmbH, Almanya) tükürtülerek en az 5ml tükürük örneği toplanmıştır. Her biri 1ml olacak biçimde eppendorf tüplere eşit şekilde dağıtılarak DNA izolasyon işlemleri gerçekleşene kadar -80C° (New Brunswick Scientific, U410, USA) derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

3.2. Laboratuvar Çalışmalarında Kullanılan Gereçler

3.2.1. Genetik Analizde Kullanılan Gereçler

3.2.1.1. Mikro Pipet ve Mikro Pipet Uçları



3.2.1.2. DNA İzolasyon Kitleri (QIAamp, QIAGEN, Germantown, MD 20874,USA)





3.2.1.3. DNA İzolasyon Cihazı (QIAcube, QIAGEN, Germantown, MD 20874,USA)



3.2.1.4. Termal Döngü Cihazı (Biorad RT-PCR CFX- Connect, California, USA)



3.3. Laboratuvar Çalışmaları

3.3.1. Tükürük Örneklerinden DNA İzole Edilmesi

Örneklerden DNA QIAcube DNA izolasyon cihazının QIAGEN Dna Mini kiti kullanılarak izole edildi. 2ml'lik ependorf tüplere 200 mikrolitre tükürük örneği aktarıldı. 200 mikrolitre lizisi tampon (AL Buffer) ve 20 mikrolitre Proteinaz K eklenerek vortekste karıştırıldı. Örneklerin, Thermobloc 56°C'de iken 10 dakika boyunca inkübasyonu gerçekleştirildi. 200 mikrolitre etanol(%96-100) eklenerek 15sn vortekste karıştırıldı. Örnekler pastör tüplerinde spin kolonlarla aktararak 1 dakika boyunca 8000 rpm'de santrifüj edildi. Kolonlardaki örnekler temiz tüplere aktarıldı ve AW1 Buffer solüsyonu eklenerek 8000 rpm'de tekrar santrifüj edildi. Örnekler temiz tüplere aktarıldı ve 500 mikrolitre AW2 Buffer solüsyonu eklenerek 3 dakika boyunca 14000 rpm'de santrifüj edildi. Tekrar temiz tüplere aktarılan örneklere 200 mikrolitre AE Buffer eklenerek 1 dakika boyunca 8000 rpm'de santrifüj edildi. Spin kolonlardaki ependorf tüplerin içeriğinin üst kısmı atılarak çöken kısımda DNA izole edilmiştir.



3.3.2. Gerçek Zamanlı PZR ile TNP Tayini

Örneklerden izole edilen 20µl DNA ile gerçek zamanlı PZR ile incelenmek üzere her bir belirteç için uygun reaksiyon karışımı hazırlanmıştır.

Tablo 1: Reaksiyon karışım içeriği

Tek reaksiyon (hacim)	Tek reaksiyon (konsantrasyon)	Bileşenler
10,4 µl	-	Su, PCR-grade(Roche FastStart ile birlikte sağlanmaktadır)
1.6 µl	3Mm	2mM Mg ²⁺ solüsyonu (Roche FastStart ile birlikte sağlanmaktadır)
1 µl	0,4 µM	LightSNİP (rs1800872, rs17235409, rs2569190, rs1024611)
2 µl	X	Enzim Karışımı(Roche FastStart: tüp 1a ve 1b birleşim)

Tablo 2: Cihaz protokolü

Denatürasyon		Amplifikasyon			Erime Eğrisi (Melting curve)			Soğutma
Parametre								
Analiz modu	yok	Kuantifikasyon modu			Erime Eğrisi modu			Yok
Döngü	1	45			1			1
Hedef [°C]	95	95	60	72	95	40	75	40
Süre [hh:mm:ss]	00:10:00	00:00:10	00:00:10	00:00:15	00:00:15	00:00:45	00:00:00	00:00:30
Ramp.Oranı [°C/s]	4.4	4.4	2.2	4.4	4.4	1.5	-	1.5
Toplama Modu	yok	Yok	Single	yok	Yok	yok	Sürekli	yok

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

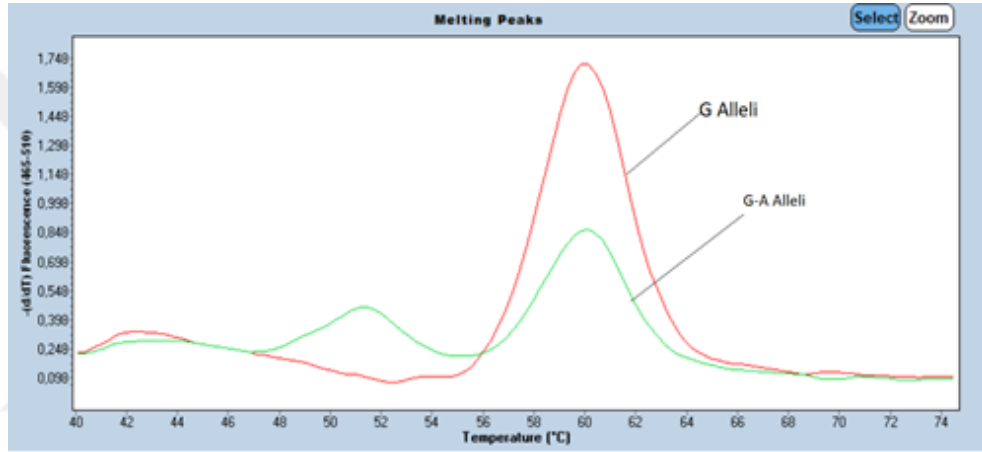
LightCycler 480 yazılımı kullanılarak data analizi tm calling modunda yapılmıştır. Her olgunun tm farkı olup olmadığına bakılmıştır. Daha sonra LightCycler 480 yazılımı ile erime eğrisi genotip analizi yapılarak bu allel grupları her örnek için belirlenmiştir.

3.4.1. NRAMP-1(SLC11A1-RS17235409)

Rs17235409 polimorfizminin değeriendirilmesi için kullanılan NCBI dizisi,

TGTATGGGCTCCTTGAAGAG [G/A] ACCAGAAAGGGGAGACCTC

Rs17235409 için daha önce standart olarak belirlenmiş erime eğrileri değeriendirilerek allel tayini yapılmıştır (Şekil 3-1).

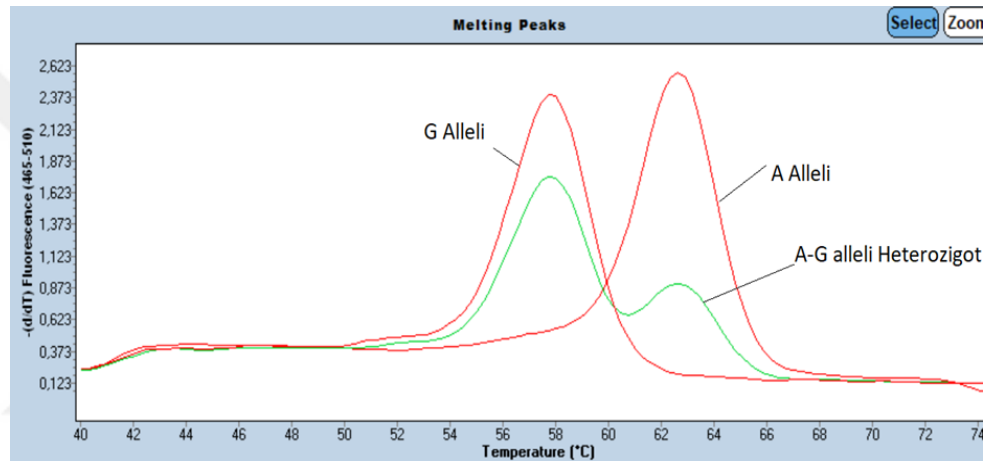


Şekil 3-1 : Rs17235409 referans erime sıcaklık eğrisi

3.4.2. MCP-1 (RS1024611)

Rs1024611 polimorfizminin değerlendirilmesi için kullanılan NCBI dizisi,
GAAGTGGGAGGCAGACAGCT [A/G] TCACTTTCCAGAAGACTTT

Rs1024611 için daha önce standart olarak belirlenmiş erime eğrileri değerlendirilerek allel tayini yapılmıştır (Şekil 3-2).



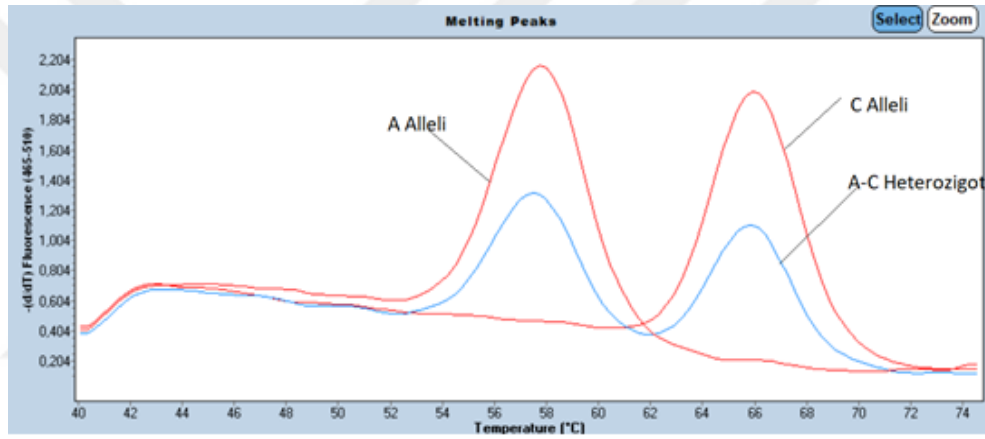
Şekil 3-2 : Rs1024611 referans erime sıcaklık eğrisi

3.4.3. IL-10 (RS1800872)

Rs1800872 polimorfizminin değerlendirilmesi için kullanılan NCBI dizisi,

GAACACATCCTGTGACCCCGCCTGT[A/C]CTGTAGGAAGCCAGTCTCT
GGAAAG

Rs1800872 için daha önce standart olarak belirlenmiş erime eğrileri değerlendirilerek allel tayini yapılmıştır (Şekil 3-3).



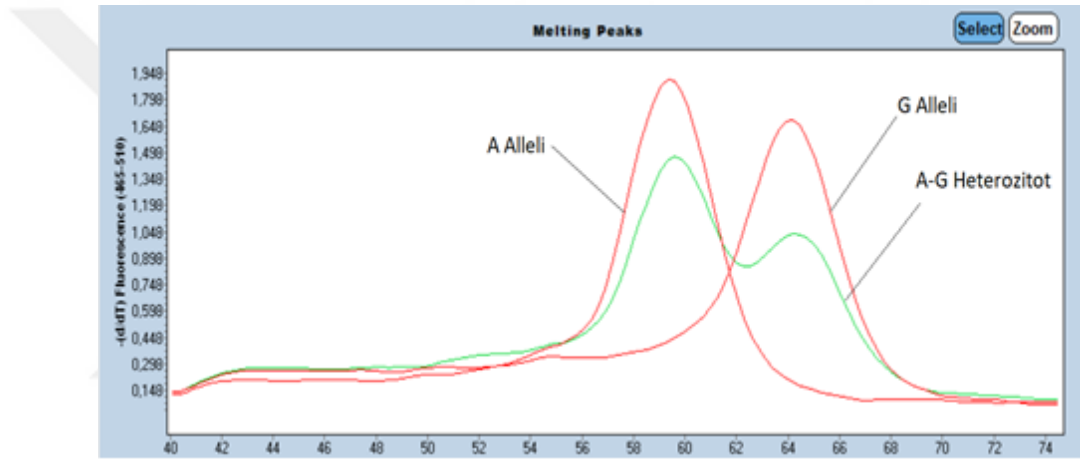
Şekil 3-3 : Rs1800872 referans erime sıcaklık eğrisi

3.4.4. CD14 (RS2569190)

Rs2569190 polimorfizminin değerlendirilmesi için kullanılan NCBI dizisi,

CAATGAAGGATGTTTCAGGGAGGGGG[A/G]CCGTAACAGGAAGGATT
CTGCAGGG

Rs2569190 için daha önce standart olarak belirlenmiş erime eğrileri değerlendirilerek allel tayini yapılmıştır (Şekil 3-4).



Şekil 3-4 : Rs2569190 referans erime sıcaklık eğrisi

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

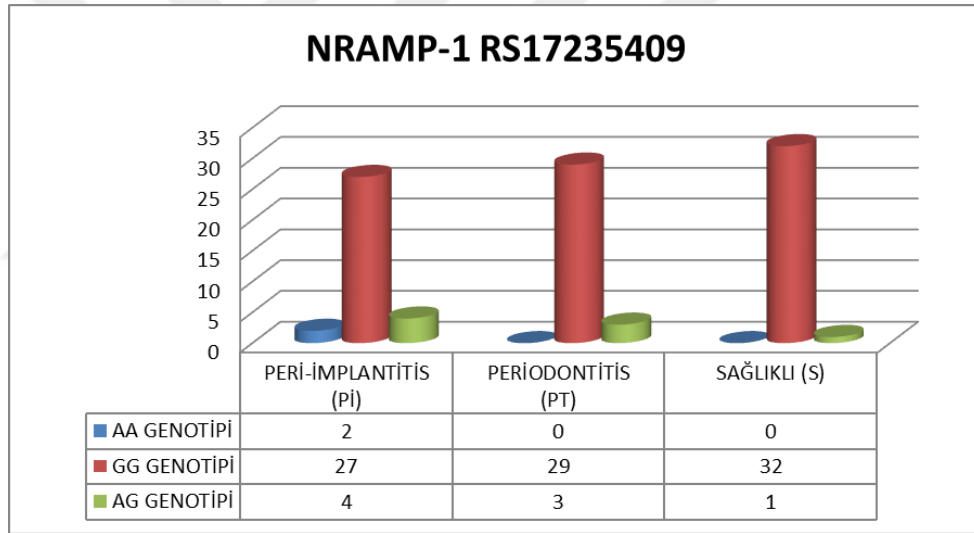
Elde edilen veriler SPSS 25.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı ile bilgisayarda analiz edildi. Örneklerin Hardy-Weinberg dengesindeki bir populasyondan rastgele alınan örneklerden biri olup olmadığını test etmek amacıyla Ki-kare uygunluk testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi verilerin normal dağılıma uygunluğu ile değerlendirmede kullanıldı. Açıklayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Bağımsız iki grubun normal dağılıma uyan verilerinin karşılaştırılmasında iki bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın analizi için Ki-kare testi ve uygunluğuna göre Fisher kesin olasılık testi ile hesapladı. Biyobelirteçler ve peri-implantitis arasındaki ilişki lojistik regresyon ile değerlendirilerek, odds oranı ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Modele uygunluk Hosmer-Lemoshow testi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. NRAMP-1 (RS17235409)

4.1.1. Genotip Karşılaştırması

Peri-implantitis(Pİ) grubundaki bireylerde %6,1 AA, %81,8 GG ve %12,1 AG genotipi gözlenmiştir. Periodontitis(PT) grubunda %90,6 GG ve %9,4 AG genotipi gözlenmiştir. Sağlıklı(S) grupta %97 GG ve %3 AG genotipi gözlenmiştir (Şekil 4-1). Pİ, PT ve S grupları ile AA, GG ve AG genotipi arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (Tablo 3).



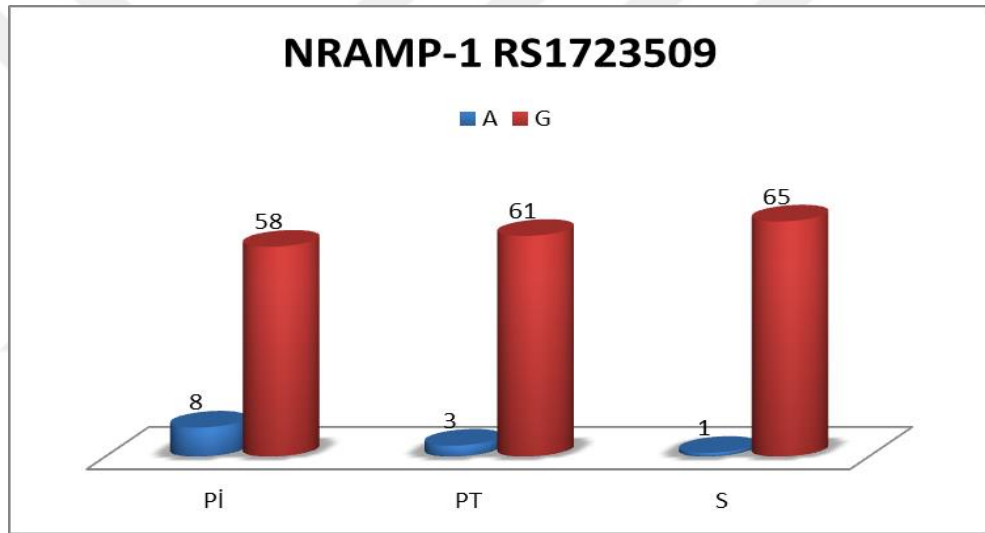
Şekil 4-1 : NRAMP-1 AA, GG ve AG genotipi görülme oranları

Tablo 3 : AA, GG ve AG genotipinin gruplar arası karşılaştırılması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

RS17235409 * GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS17235409	AA	N	2 _a	0 _a	0 _a	2	0,19
		Grup içinde %	6,1	0	0	2	
	GG	N	27 _a	29 _a	32 _a	88	
		Grup içinde %	81,8	90,6	97	89,8	
	AG	N	4 _a	3 _a	1 _a	8	
		Grup içinde %	12,1	9,4	3	8,20%	
	Toplam	N	33	32	33	98	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.1.2. Allel Karşılaştırması

Pİ, PT ve S grupları ile A ve G alleli arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p:0,033 < 0,05$). A alleli Pİ grubunda S grubuna göre beklenenden daha fazla gözlenmiştir. G alleli ise Pİ grubunda S grubuna göre beklenenden daha az gözlenmiştir (**Tablo 4**). Pİ grubundaki bireylerin %12,1'inde A alleli ve %87,9'unda G alleli gözlenmiştir. PT grubundaki bireylerin %4,7'sinde A alleli ve %95,3'ünde G alleli gözlenmiştir. S grubundaki bireylerin %1,5'inde A alleli ve %98,5'inde G alleli gözlenmiştir (**Şekil4-2**).



Şekil 4-2 : NRAMP-1 A ve G alleli oranları

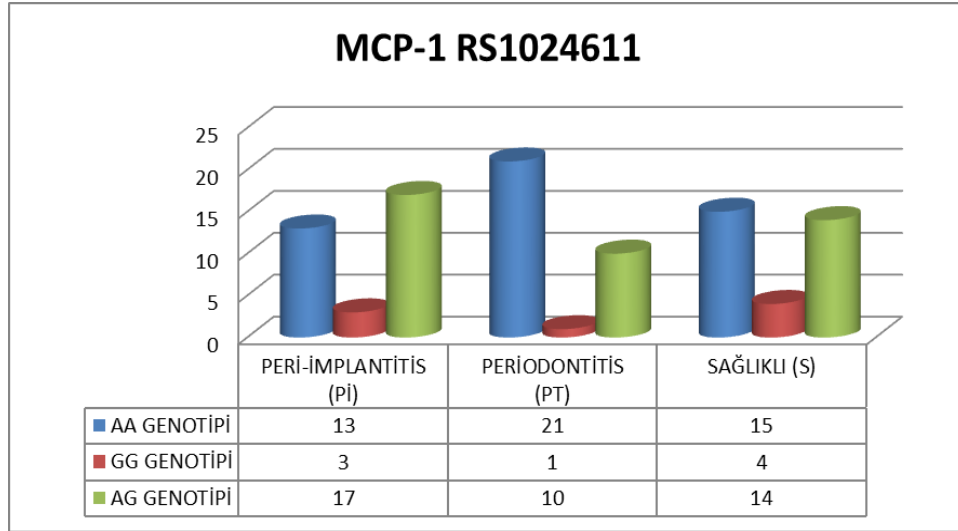
Tablo 4: A ve G allelinin gruplar arası karşılaştırması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında allel dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır $p<0,05$.

RS17235409* GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS17235409	A	N	8 _a	3 _{a, b}	1 _b	12	0,033*
		Grup içinde %	12,1	4,7	1,5	6,1	
	G	N	58 _a	61 _{a, b}	65 _b	184	
		Grup içinde %	87,9	95,3	98,5	93,9	
Toplam		N	66	64	66	196	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.2. MCP-1 (RS1024611)

4.2.1. Genotip Karşılaştırması

Peri-implantitis(Pİ) grubundaki bireylerin %39,4 AA, %9,1 GG ve %51,5 AG genotipi gözlenmiştir. Periodontitis(PT) grubunda % 65,6 AA, %3,1 GG ve %31,3 AG genotipi gözlenmiştir. Sağlıklı(S) grupta %45,5 AA, %12 ,1 GG ve % 42,4 AG genotipi gözlenmiştir (**Şekil 4-3**). Pİ, PT ve S grupları ile AA, GG ve AG genotipi arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (**Tablo 5**).



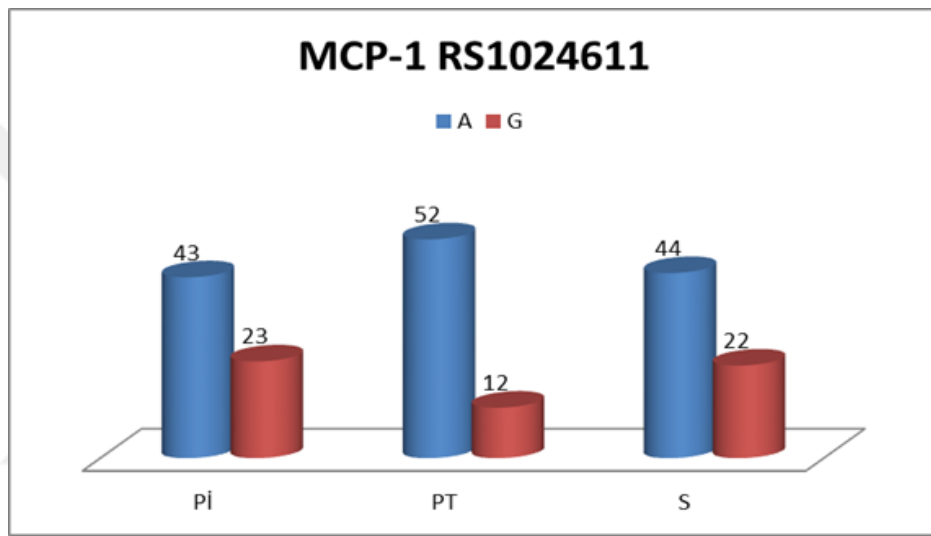
Şekil 4-3: MCP-1 AA, GG ve AG genotipi görülme oranları

Tablo 5: AA, GG ve AG genotipinin gruplar arası karşılaştırılması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

RS1024611* GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS1024611	AA	N	13 _a	21 _a	15 _a	49	0,222
		Grup içinde %	39,4	65,6	45,5	50	
	GG	N	3 _a	1 _a	4 _a	8	
		Grup içinde %	9,1	3,1	12,1	8,2	
	AG	N	17 _a	10 _a	14 _a	41	
		Grup içinde %	51,5	31,3	42,4	41,8	
Toplam		N	33	32	33	98	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.2.2. Allel Karşılaştırması

Pİ, PT ve S grupları ile A ve G alleli arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (**Tablo 6**). Pİ grubundaki bireylerin %65,2'sinde A alleli ve %34,8'inde G alleli gözlenmiştir. PT grubundaki bireylerin %81,3'ünde A alleli ve %18,8'inde G alleli gözlenmiştir. S grubundaki bireylerin %66,7'sinde A alleli ve %33,3'ünde G alleli gözlenmiştir (**Şekil4-4**).



Şekil 4-4: MCP-1 A ve G alleli oranları

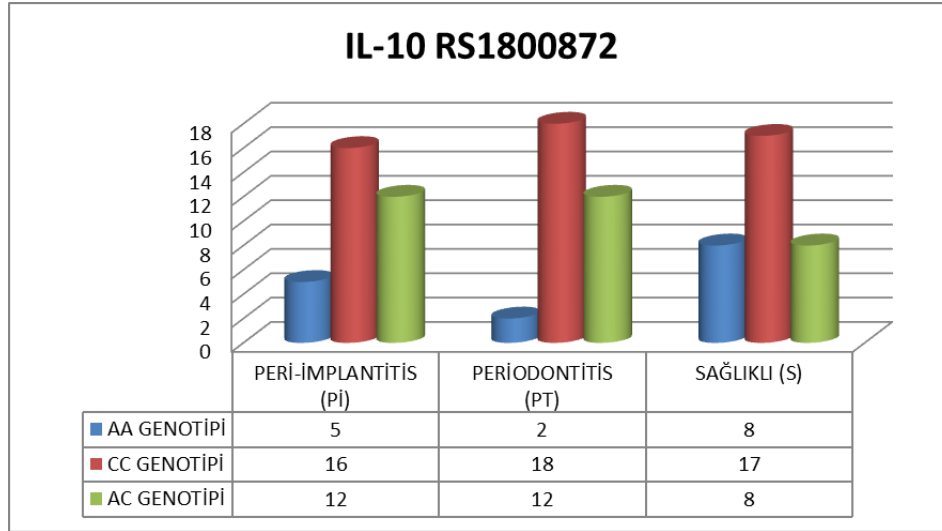
Tablo 6: A ve G allelinin gruplar arası karşılaştırması. Ki-kare testi p değeri.Gruplar arasında allel dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

RS1024611 * GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS1024611	A	N	43 _a	52 _b	44 _{a, b}	139	0,084
		Grup içinde %	65,2	81,3	66,7	69,8	
	G	N	23 _a	12 _b	22 _{a, b}	60	
		Grup içinde %	34,8	18,8	33,3	30,2	
Toplam		N	66	64	66	196	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.3. IL-10 (RS1080872)

4.3.1. Genotip Karşılaştırması

Peri-implantitis(Pİ) grubundaki bireylerde %15,1 AA, %48,5 CC ve %36,4 AC genotipi gözlenmiştir. Periodontitis(PT) grubunda %6,25 AA, %56,25 CC ve %37,5 AC genotipi gözlenmiştir. Sağlıklı(S) grupta %24,25 AA , %51,5 CC ve %24,25 AC genotipi gözlenmiştir (**Şekil4-5**). Pİ, PT ve S grupları ile AA, CC ve AC genotipi arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (**Tablo 7**).



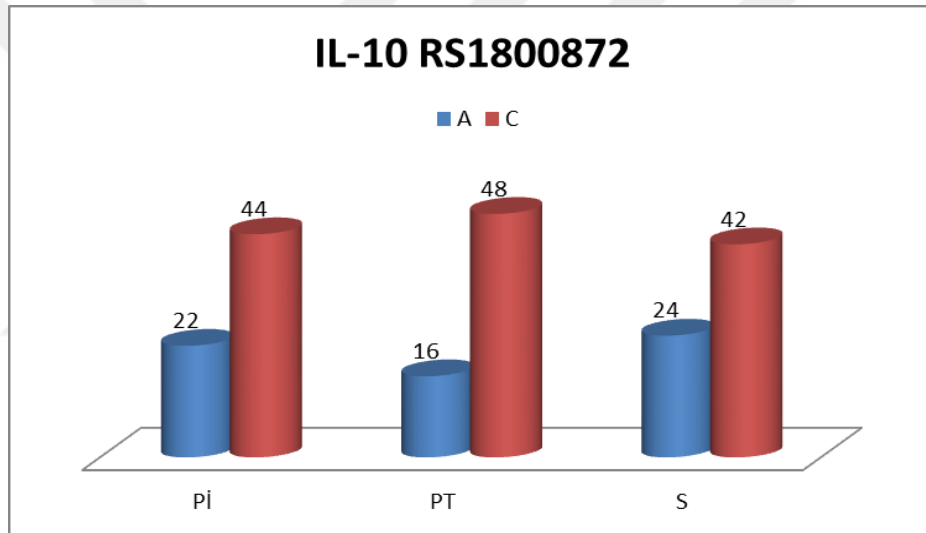
Şekil 4-5: IL-10 AA, CC ve AC genotipi görülme oranları

Tablo 7: AA, CC ve AC genotipinin gruplar arası karşılaştırılması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

RS1800872 * GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS1800872	AA	N	5 _a	2 _a	8 _a	15	0,318
		Grup içinde %	15,2	6,3	24,2	15,3	
	CC	N	16 _a	18 _a	17 _a	51	
		Grup içinde %	48,5	56,3	51,5	52	
	AC	N	12 _a	12 _a	8 _a	32	
		Grup içinde %	36,4	37,5	24,2	32,7	
Toplam		N	33	32	33	98	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.3.2. Allel Karşılaştırması

Pİ, PT ve S grupları ile A ve C alleli arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (**Tablo 8**). Pİ grubundaki bireylerin %33,3'ünde A alleli ve %66,7'sinde C alleli gözlenmiştir. PT grubundaki bireylerin %25'inde A alleli ve %75'inde C alleli gözlenmiştir. S grubundaki bireylerin %36,4'ünde A alleli ve %63,6'sında C alleli gözlenmiştir (**Şekil4-6**).



Şekil 4-6: IL-10 A ve C alleli oranları

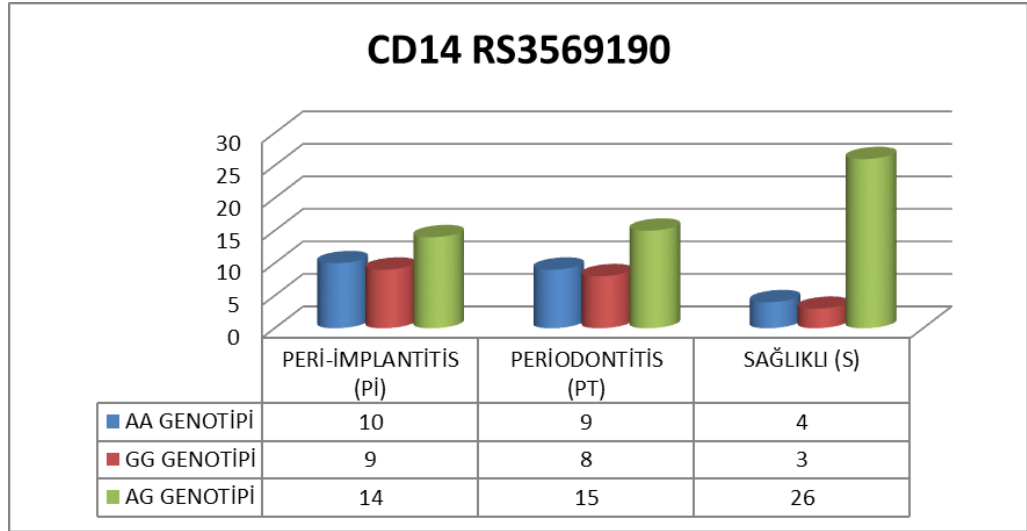
Tablo 8: A ve C allelinin gruplar arası karşılaştırması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında allel dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

RS1800872 * GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS1800872	A	N	22 _a	16 _a	24 _a	62	0,355
		Grup içinde %	33,3	25	36,4	31,6	
	C	N	44 _a	48 _a	42 _a	134	
		Grup içinde %	66,7	75	63,6	68,4	
Toplam		N	66	64	66	196	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.4. CD14 (RS2569190)

4.4.1. Genotip Karşılaştırması

Peri-implantitis(Pİ) grubundaki bireylerin %30,3 AA, %27,3 GG ve %42,4 AG genotipi gözlenmiştir. Periodontitis(PT) grubunda %28,1 AA, %25 GG ve %46,9 AG genotipi gözlenmiştir. Sağlıklı(S) grupta %12,1 AA, %9,1 GG ve %78,8 AG genotipi gözlenmiştir (**Şekil 4-7**). Pİ, PT ve S grupları ile AA, GG ve AG genotipi arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmuştur (**$p:0.032<0.05$**). AG genotipi S grubunda Pİ ve PT gruplarına göre beklenenden daha fazla gözlenmiştir (**Tablo 9**).



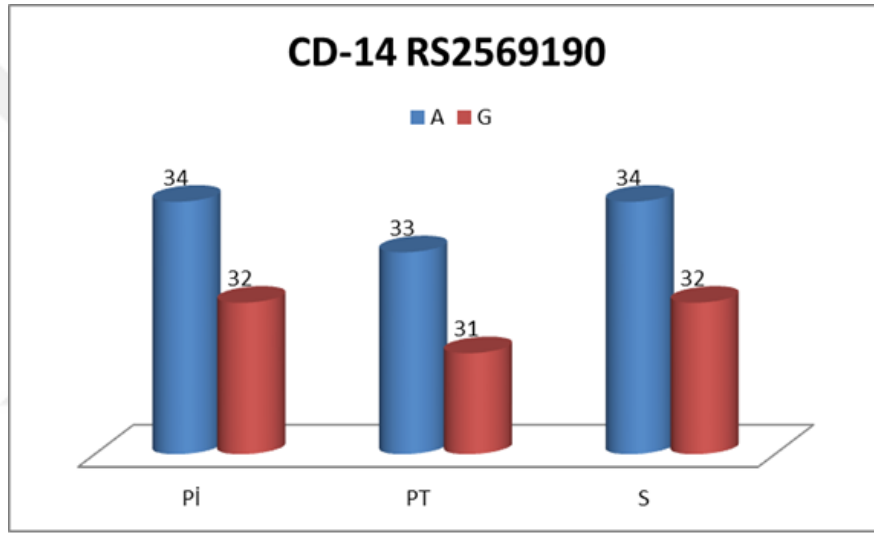
Şekil 4-7: CD14 AA, GG ve AG genotipi görülme oranları

Tablo 9: AA, GG ve AG genotipinin gruplar arası karşılaştırılması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında genotip dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0,05$).

RS2569190 * GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS2569190	AA	N	10 _a	9 _a	4 _a	23	0,032*
		Grup içinde %	30,3	28,1	12,1	23,5	
	GG	N	9 _a	8 _a	3 _a	20	
		Grup içinde %	27,3	25	9,1	20,4	
	AG	N	14 _a	15 _a	26 _b	55	
		Grup içinde %	42,4	46,9	78,8	56,1	
Toplam		Sayı	33	32	33	98	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

4.4.2. Allel Karşılaştırması

Pİ, PT ve S grupları ile A ve G alleli arasındaki bağlantı Ki-kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır (**Tablo 10**). Pİ grubundaki bireylerin %51,5'inde A alleli ve %48,5'inde G alleli gözlenmiştir. PT grubundaki bireylerin %51,6'sında A alleli ve %48,4'ünde G alleli gözlenmiştir. S grubundaki bireylerin %51,5'inde A alleli ve %48,5'inde G alleli gözlenmiştir (**Şekil 4-8**).



Şekil 4-8: CD14 A ve G alleli oranları

Tablo 10: A ve G allelinin gruplar arası karşılaştırması. Ki-kare testi p değeri. Gruplar arasında allel dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

RS2569190 * GRUP							
			GRUP			Toplam	P değeri
			Pİ	PT	S		
RS2569190	A	N	34 _a	33 _a	34 _a	101	1
		Grup içinde %	51,5	51,6	51,5	51,5	
	G	N	32 _a	31 _a	32 _a	95	
		Grup içinde %	48,5	48,4	48,5	48,5	
Toplam		N	66	64	66	196	
		Grup içinde %	100	100	100	100	

5. TARTIŞMA

Dental implantlar günümüzde diş eksikliklerinin tedavisinde sıklıkla uygulanmaktadır. İmplant uygulaması sonrası klinik olarak peri-implanter mukozitis ve peri-implantitis tablosu gelişebilir. Peri-implanter ve periodontal hastalıklarda hastalığın gelişiminde birçok faktörün rol aldığı bilinmektedir. Hastalığın fenotipinde genotip ve çevresel faktörler etkilidir. Kronik periodontitis ve peri-implantitis benzer özellikler ve klinik tabloya sahiptir. Genetik, periodontal ve peri-implanter hastalıkların gelişimi ve seyrini etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Genlerin moleküler varyantları sitokin/kemokin ekspresyonunun değişmesine, bağışıklık sisteminde bozulmalara, otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların gelişimine neden olabilir¹²⁰. Hastalık patogeneğinde bağışıklık sisteminin etkisi bilinmektedir. Yapılan yeni çalışmalarla birlikte genetik polimorfizmlerin bağışık yanıt üzerine etkileri aydınlatılmaya başlanmıştır. Temel etyolojisi genetik olan hastalıklar günümüz teknolojisi ile araştırılmaktadır. Hastalığın tanı ve tedavisinde hangi genetik polimorfizm ya da mutasyonun olduğunu bilmek önem taşımaktadır¹²¹.

Çalışmamızda peri-implantitis ve periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde rol oynayabilecek, bu hastalıklar için duyarlılık oluşturduğunu düşündüğümüz NRAMP-1, MCP-1, IL-10 ve CD14 genlerindeki polimorfizmleri inceledik. Hastaların örnekleme dahil edilme kriterleri daha önceki benzer çalışmalar göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Sistemik olarak sağlıklı, düzenli bir ilaç ve son 3 ay içinde antibiyotik kullanmayan 18-60 yaş aralığında bireyler seçilmiştir. Periodotitis grubunda 32, peri-implantitis grubunda 33 ve sağlıklı grupta 33 toplam 98 birey çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bireylerden alınan tükürük örneğinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Tükürük örnekleri benzer çalışmalar baz alınarak 5ml alınmıştır¹²². Periferik kan ve implant çevresi bukkal mukozadan alınan örneklerden DNA izolasyonu yapılan benzer çalışmalar da mevcuttur^{123 124}. Alınan tükürük örneklerinin renksiz ve yoğun olmayan kıvamda olmasına özen gösterilmiştir. Peri-implantitis ve periodontitis nedeniyle örneklerin kan/serum hücreleri içerebileceği olasılığı göz önünde bulundurulmuştur. DNA izolasyonu için edinilmesi invaziv olmayan bir biyolojik sıvı olarak tükürük seçilmiştir. Hormonlar, antibakteriyel ajanlar, enzimler ve sitokinler tükürük içeriğinde

incelenebilmektedir. Kan ve tükürük örneklerinden elde edilen çok sayıda diagnostik gösterge benzerlik göstermektedir. Tükürük örneklerinde, kandan aktif taşınma ve pasif hücre içi difüzyon ile tükürüğe geçen bileşenler incelenebilmektedir¹²⁵.

Çalışmamızda izole ettiğimiz DNA'ları gerçek zamanlı PZR yöntemi ile inceledik. Bu yöntem diş hekimliğinde çeşitli mikroorganizmalar, genetik polimorfizmler ve enflamatuvar mediatörlerin mRNA gen ekspresyonlarını tanımlamak için subgingival plak, tükürük, kan, dişeti dokusu ve bukkal mukoza kazıntı örneklerini incelemek amacıyla kullanılmaktadır^{126 127 128 129 130 131}. PZR yönteminin dezavantajı ise rutin tanı yöntemi için maliyetlidir ve örnekleri işlemek ve veri analizi yapmak için ileri düzeyde uzmanlık gerektirir¹⁰⁵. Genetik polimorfizm belirlemede PZR dışında Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yönteminin tercih edildiği çalışmalar da vardır¹³². Çalışmamızda yüksek duyarlılık özelliği, hızlı veri eldesi ve tekrarlanabilir olmasından dolayı gerçek zamanlı PZR yöntemi tercih edilmiştir. Gerçek zamanlı PZR cihazlarında Melting Curve-özgül erime eğrilerine bakılarak veriler elde edildi.

NRAMP-1 doğal bağışık yanıtta (özellikle makrofajların fagositozunda) önemli bir rol oynar. Ayrıca bakteriostatik etkisi vardır. Bu etkisini periodontopatojen olan *P.gingivalis* ve *P.intermedia*'nın temel besin maddesi üzerinden gerçekleştirir. NRAMP-1'in bazı gen polimorfizmlerinin işlevini değiştirebileceğini gösterilmiştir. Çalışmamızda NRAMP-1'deki(rs17235409) tek nükleotid polimorfizmi ile periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, peri-implantitisle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. A alleli varlığı peri-implantitise yatkınlık sağlarken, G alleli ise peri-implanter sağlık durumunda daha fazla görülmüştür. Bizim çalışmamızın aksine İran popülasyonunda yapılan bir çalışmada, rs17235409 ve rs2276631'deki (NRAMP-1 geninde A ile G allel değişimi) polimorfizmlerin kronik periodontitis ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmada hem rs2276631 hem de rs17235409 lokasyonunda G alleli varlığının kronik periodontitise karşı koruyucu bir faktör olabileceği gösterilmiştir¹³³. Bu sonuç bizim çalışmamızda da G allelinin peri-implantitis için koruyucu bir faktör olması açısından benzer görünmektedir. NRAMP-1'deki TNP'ler diş hekimliğinde henüz ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bununla birlikte, benzer patogeneze sahip (enfeksiyöz, enflamatuvar veya otoimmün) hastalıklar ile ilişkisi hakkında yayınlanmış çalışmalar bulunmaktadır. Yunan popülasyonunda NRAMP-1 genindeki TNP'nin akciğer tüberkülozu ile anlamlı

bir ilişki olduğu bildirilmiştir¹³⁴. Romatoid artritin de NRAMP-1'in(rs3731865) TNP'si ile korelasyon göstermektedir¹³⁵. Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada da Behçet hastalığının NRAMP-1 polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹³⁶. NRAMP-1 genindeki TNP'lerin pulmoner tüberküloz¹³⁷, multipl skleroz¹³⁸, cüzzam¹³⁹ ve benzeri hastalıklar ile negatif ilişkisini bildiren bazı çalışmalar vardır. Bu örneklem grubundaki veriler; NRAMP-1(rs17235409) genindeki tek nükleotid polimorfizminin peri-implantitis için diagnostik bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Peri-implanter ve periodontal hastalıklarda genetik belirleyici olarak NRAMP-1'i doğrulamak için farklı kökenlere sahip popülasyonda daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

MCP-1, mononükleer hücrelerin enflamasyon bölgesine göçünde ve sitokin sentezinde rol oynarlar. MCP-1 sentezinden sorumlu gendeki polimorfizm hastalığa karşı duyarlılıkta etkili olabilmektedir. Çalışmamızda MCP-1(rs 1024611) genindeki polimorfizmlerin peri-implantitis ve periodontitis üzerine etkisi incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Çalışmamızın aksine ileri derece böbrek yetmezliği olan iyi seyirli diyaliz hastalarında MCP-1 -2518A/G gen polimorfizminin kronik periodontitis ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, G alleli taşıyan hastaların artmış kronik periodontitis riski altında olduğunu gösterilmiştir¹²⁰. Çin popülasyonunda periodontitisli 40 hastayı içeren bir çalışmada araştırmacılar, -2518A/G polimorfizminin agresif periodontitis tedavisi üzerindeki olumsuz etkisini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, kronik periodontitiste (27 hasta) bu polimorfizmin etkisini gözlememişlerdir¹⁴⁰. Çin popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, MCP-1-2518A/G polimorfizmi ile generalize agresif periodontitise yatkınlık arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişki kadın hastalarda gözlenmiştir¹⁴¹. Aynı grup, CCR2-V641 ve MCP-1 -2518A/G polimorfizmleri ile kadın Çinli hastalarda generalize agresif periodontitis arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Araştırmacılar, bu birleşik biyobelirtecine agresif periodontitis riski daha yüksek olan bireylerin tanımlanmasında kullanılabileceğini belirtmektedir¹⁴². Türk popülasyonun üzerinde 108 hastada yapılan bir çalışmada MCP-1 -2518A/G polimorfizmi ile agresif periodontitis arasında bir ilişki bulunmamıştır¹⁴³. Çalışmamız MCP-1 gen polimorfizminin peri-implantitis üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. MCP-1 gen polimorfizm çalışmaları çoğunlukla eski sınıflamada agresif periodontitis olarak değerlendirilen periodontal durum üzerinedir. Peri-implanter ve periodontal hastalıklarda genetik belirleyici olarak MCP-1'i

doğrulamak için farklı kökenlere sahip popülasyonda daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anti-enflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un promotör bölgesindeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri sitokininin değişmiş ekspresyonuna neden olabilir. IL-10 (rs1800872) genindeki polimorfizmin peri-implantitis ve periodontitis üzerine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda bu ilişkiyi destekleyen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Birçok çalışma IL- 10 (rs1800872) polimorfizmi ile kronik periodontitis arasındaki ilişkiyi ele almıştır. Çalışmamızın aksine İran popülasyonunda 3 farklı IL-10 promotör bölgesi 1082 (rs1800896), 819 (rs3021097) ve 592 (rs1800872) genotipi ve haplotip frekansları ile kronik periodontitis arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, 592 (rs1800872) bölgesinde her ne kadar CC genotipi ve C alelinin sağlıklı bireylerde daha sık olduğunu bulunsa da, periodontitis riski ile genotip veya alel frekansları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Yine aynı çalışmada normal deneklerde IL- 10 1082(G/A) polimorfizminin artan GG genotipi ve G alelinin, resesif model altında şiddetli kronik periodontitis riskinde azalma ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. IL-10 1082(G/A) polimorfizmi ve AGC(592/1082/819) haplotipi, kronik periodontitise yatkınlıkla ilişkilendirilebileceği bildirilmiştir¹²⁴. Kafkasyalılar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar, IL-10 (rs1800872) (C/A) TNP'si ve periodontitisin allel ve genotip frekansları arasında önemli ilişkiler olduğunu bildirmiştir^{144 145}. Makedon popülasyonunda yapılan başka bir çalışmada, IL-10 (rs1800872) (C/A) allelleri ve genotipleri arasında periodontitise yatkınlıkla anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir¹⁴⁶. İran'da yapılan yakın tarihli bir çalışmada, IL- 10 (rs1800872) (C/A) allel ve genotip frekansları ile kronik periodontitis arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir¹⁴⁷. İmplant çevresi bukkal mukozadan elde edilen DNA örneklerini değerlendirildiği başka bir çalışmada; dental implant kaybının 1082 ve 592 TNP'lerin genotipleri ve allelleri ile ilişkisi saptanmamıştır¹²³. Türk popülasyonunda yapılan başka bir çalışma da; kronik periodontitis veya implant kaybı gelişimine yatkınlıkla IL-10 ve TNF-a genleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır¹⁴⁸. Sırp popülasyonunda yapılan çalışmada, IL-10 -1082'deki polimorfizim ile peri-implantitis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır¹⁴⁹. IL-10 ve periodontal hastalık riski ile ilgili 26 araştırmanın incelendiği bir meta-analizde, 3 farklı IL-10 TNP'si 4 farklı genetik

modelde incelenmiştir. Bu modeller bizim çalışmamızdaki IL-10-592 A>C için allelik kontrast modeli (A ve C), resesif model (AA'ya karşı CA+CC), baskın model (AA + CA'ya karşı CC) ve katkı (AA'ya karşı CC) modelidir. Asyalı olmayan bireylerde agresif periodontitis riski ve IL-10-592 A>C polimorfizmi ile ilişkisi allelik kontrast ve resesif model gibi özel genetik modellerde gözlenmiştir. Bu meta-analiz, IL10-1082 A>G polimorfizminin Asyalı olmayanlarda kronik periodontitis riski ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir¹⁵⁰. IL-10'u peri-implantitis için bir biyobelirteç olarak değerlendirmek eldeki verilerle mümkün değildir. Peri-implanter hastalıklarda genetik belirleyici olarak IL-10'u doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, CD14 geninin peri-implantitis ve kronik periodontitis patogenezindeki olası rolü göz önüne alındığında, CD14 geninin fonksiyonel promotör bölgesindeki polimorfizminin hastalık duyarlılığı ve şiddeti ile ilişkisini araştırdık. CD14(rs 2569190) promotör bölgesindeki A/G polimorfizmi incelendiğinde peri-implantitis ve periodontitis gruplarına göre AG genotipinin yani heterozigot durumun sağlıklı bireylerde daha çok bulunduğu görülmüştür. Homozigot (AA,GG) peri-implantitis ve periodontitisli bireylerde heterozigot duruma göre daha fazla görülmüştür. A ve G allel incelemesi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Bu durum heterozigot genotipin örneklem grubunda çok baskın olmasından dolayı A ve G allellerinin eşit bir dağılım oluşturmamasından kaynaklanıyor olabilir. Bu sebeple de AA ve GG genotipinin az miktarda görülmesi allel dağılımında anlamlı bir farkın görülmemesine neden olabilir. Yine sonuçlarımız bize AG genotipinin yabanıl tip bir genotip olabileceğini düşündürse de örneklem sayımızın az olması toplumun geneli için kesin yorum yapamamamıza neden olmaktadır. Ancak periodontitis ve CD14 üzerine yapılan birçok çalışmada seçilen örneklem popülasyonlarında CT yani heterozigot genotip CC ve TT homozigot genotipe oranla daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir¹⁵¹(**Tablo 11**). Bu durum bizim çalışmamızla paralellik göstermekte ve heterozigot durumun yabanıl genotip olabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızdan farklı olarak CD14(rs 2569190) promotör bölgesi üzerine yapılan çoğu çalışmada DNA ters zinciri baz alınmış ve polimorfizm C/T olarak değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada CD14-159 C/T ve TNFα -308A/G tek nükleotid polimorfizmlerinin peri-implantitis ile pozitif ilişkisini göstermiştir¹¹⁹. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi dahil edilen hastaların

yüzde 68'inde yani örneklem grubunun büyük çoğunluğunda heterozigot genotip gözlenmiştir. Peri-implantitis riskinin değerlendirildiği bu çalışmada heterozigot genotipin yabancı tip olabileceğini destekler niteliktedir¹¹⁹. CD14-159'un CC genotipini sergileyen bireylerde peri-implantitis geliştirme riski beş kat artarken, C alelinin varlığı bu riski altı kat arttırdığı gösterilmiştir¹¹⁹. Ek olarak, T alleli sağlıklı hastalar ile ilişkili ve koruyucu olabileceği görülmüştür. Yine aynı çalışmada ölçülen genetik belirteçlerin SLA ve TiUnit implant yüzeyleri ile dağılımı araştırılmış ve CD14-159 C/T'nin CC genotipinin TiUnit yüzeyi olan implantlarda peri-implantitis ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir¹¹⁹. Kuzey Avrupa kökenli beyaz ırktan bireylerde yapılan bir çalışmada, kronik periodontitisin CD14(rs2569190) polimorfizmi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. TT genotipini sergileyen deneklerin oranı şiddetli periodontitisli grupta periodontal sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir. Periodontitis grubunda C allel taşıyıcısı % 90 ve sağlıklı kontrol grubundan(%72) önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtilmiştir¹⁵². Periodontal enfeksiyonun sCD14'ün serum konsantrasyonu ile doz bağımlı bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. CD14 -260 'ın T içeren genotipini (CT/TT) taşıyan denekler, CC genotipine göre daha yüksek konsantrasyonlarda serum sCD14'e sahip olduğu gösterilmiştir. Orta ila şiddetli periodontal enfeksiyon, kontrol deneklerinde gözlenen serum sCD14 konsantrasyonu üzerindeki genotipin etkisini gölgelediği belirtilmiştir¹⁵³. TNP'ler ve periodontitis üzerinde yapılan başka bir çalışmada periodontal hastalık ile belirgin bir ilişki gösteren tek TNP, CD14(C260T) polimorfizminin C alleli olduğu ve C alleli için homozigot olan CD14(C260T) polimorfizmi, hastalığa karşı iki kat daha fazla duyarlılık ile ilişkili bulunmuştur¹⁵⁴. T allelinin artan transkripsiyon aktivitesine neden olduğu ve Sp-1'in ömrünü azaltarak çözünür CD14 seviyelerinin yukarı regülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir¹⁵⁵. T allelinin lokalize dokularda çözünür CD14 düzeylerini artırarak periodontitise karşı artan duyarlılıkla ilişkili olabileceği hipotezinin aksine, ayrıca ileri bağlanma kaybı ile ilişkili olan membrana bağlı CD14 ve çözünür CD14'ün azalmış ekspresyonunu gösteren raporlar da vardır^{156 157}. CD14 gen polimorfizmi ve agresif ve kronik periodontitis üzerine yapılan bir meta-analizde, bu polimorfizm hafif ila orta derecede periodontitis riskinde azalma ile ilişkili olduğu ancak ileri periodontitis ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir¹⁵¹ (**Tablo 11**). Periodontitis ve CD14'ün iki farklı promotör bölgesindeki (C-159T and C-260T) polimorfizmin hastalıkla ilişkisinin incelendiği başka bir meta-analizde bu gendeki TNP'ler ile hastalık arasındada bir ilişki

saptanmamıştır¹⁵⁸. Etnik köken ve periodontitis tipine göre bir alt grup analizinde de benzer bir sonuç rapor edilmiştir¹⁵⁸. Çok sayıda çalışmada farklı sonuçlar elde edilse de CD14 (rs2569190)'deki tek nükleotid polimorfizminin periodontitis ve peri-implantitis için belirleyici olabileceği gözlenmiştir.

Tablo 11: Meta-analizdeki vaka-kontrol çalışmalarının özellikleri ¹⁵¹

CD14 159 C>T	Yıl	Etnik Köken	Hastalık	Örnek	Sayısı	Genotip						
				Vaka	Kontrol	Vaka (CC/CT/TT)			Kontrol (CC/CT/TT)			HWD
LI Holla	2002	Kafkas	Orta KP	36	207	11	22	3	61	106	40	E
			İleri KP	99		24	56	19				
K.Yamazaki	2003	Asyalı	Periodontitis	163	104	40	71	52	19	49	36	E
Matthias			Hafif									
Folwaczny	2004	Kafkas	Periodontitis	24	75	7	16	1	18	42	15	E
			Orta									
			Periodontitis	29		10	15	4				
			İleri									
			Periodontitis	17		7	6	4				
Maruo												
Donati	2005	Kafkas	İleri KP	60	39	20	34	6	9	19	11	E
			İleri									
M. L. Laine	2005	Kafkas	Periodontitis	100	99	26	40	34	28	51	20	E
Jacueline A.												
James	2007	Kafkas	AgP	73	123	20	30	23	27	63	33	E
			KP	95	93	24	48	23	21	47	25	E
Tellervo												
Tervonen	2007	Kafkas	Orta-ileri KP	51	178	27	B	B	77	B	B	B
S.Schulz	2008	Kafkas	AgP	73	80	22	39	12	29	42	9	E
			KP	60		20	29	11				E
Maruo												
Donati	2008	Kafkas	İleri KP	53	B	14	28	11	B	B	B	B
Elena A.			Orta									
Nicu	2009	Karma	Periodontitis	59	57	17	29	13	10	32	15	E
			İleri									
			Periodontitis	46		11	28	7				E
T. Raunio	2009	Kafkas	KP	56	28	29	B	B	18	B	B	B
S.E.												
Sahingur	2011	Kafkas	KP	114	77	28	61	25	10	48	19	H

AgP, Agresif periodontitis; KP, kronik periodontitis; B, belirsiz; HWD, Hardy-Weinberg Dengesi; E, Evet; H, Hayır

6. SONUÇLAR

Peri-implantitisli ve periodontitisli bireylerin konak yanıtını etkileyerek hastalığın ilerleyişi üzerinde etkisi olabilecek NRAMP-1, MCP-1, IL-10 ve CD14'ün tek nükleotid polimorfizmleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bazı moleküller için ayrı çalışmalar olsa da Türk populasyonunda NRAMP-1, MCP-1, IL-10 ve CD14 beraber incelendiği peri-implantitisli ve periodontitisli bireyler üzerinde yapılan ilk çalışmadır.

NRAMP-1 genindeki TNP ile peri-implantitise yatkınlık arasında ilişki tespit edilmiştir. Aynı genin ilgili kısmında A alleli varlığı peri-implantitise yatkınlıkla ilişkilendirilebilirken G alleli varlığı peri-implantitis için koruyucu bir etki göstermektedir.

MCP-1 genindeki TNP ile peri-implantitis ve periodontitise yatkınlık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

IL-10 genindeki TNP ile peri-implantitis ve periodontitis arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

CD14 genindeki heterozigot genotip (AG) sağlıklı bireylerde peri-implantitis ve periodontitisli bireylere göre daha fazla görülmüştür. Bu genotip toplumda baskın görülen genotip olabileceği gibi örneklem sayısının azlığı nedeniyle peri-implantitis ve periodontitis için koruyucu bir etki oluşturduğu ileri sürülemez.

Sonuçlarımız doğrultusunda MCP-1, IL-10 ve CD14 genleri için peri-implantitiste ve periodontitiste belirleyici etkisi olduğunu söylemek olası değildir. NRAMP-1 genindeki polimorfizm ile peri-implantitise yatkınlık arasındaki ilişki bu genin peri-implantitis için önemli bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar daha büyük örneklem grubunda yapılan çalışmalarla desteklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Hämmerle, C. H. F. & Glauser, R. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontology* 2000 (2004) doi:10.1046/j.0906-6713.2003.003434.x.
2. Heitz-Mayfield, L. J. A. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. in *Journal of Clinical Periodontology* (2008). doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01275.x.
3. Wilson, C., Schulz, S. & Waldman, S. A. Biomarker development, commercialization, and regulation: individualization of medicine lost in translation. *Clin. Pharmacol. Ther.* (2007) doi:10.1038/sj.clpt.6100088.
4. Berglundh, T., Abrahamsson, I., Welander, M., Lang, N. P. & Lindhe, J. Morphogenesis of the peri-implant mucosa: An experimental study in dogs. *Clin. Oral Implants Res.* (2007) doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01380.x.
5. Albrektsson, T., Sennerby, L. & Wennerberg, A. State of the art of oral implants. *Periodontol. 2000* (2008) doi:10.1111/j.1600-0757.2007.00247.x.
6. Araujo, M. G. & Lindhe, J. Peri-implant health. *J. Clin. Periodontol.* (2018) doi:10.1111/jcpe.12952.
7. Cao, Z., Li, C. & Zhu, G. MMP-1 promoter gene polymorphism and susceptibility to chronic periodontitis in a Chinese population. *Tissue Antigens* (2006) doi:10.1111/j.1399-0039.2006.00615.x.
8. Lang, N. P. & Berglundh, T. Periimplant diseases: Where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. in *Journal of Clinical Periodontology* (2011). doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x.
9. Lindhe, J. & Meyle, J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. in *Journal of Clinical Periodontology* (2008). doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.
10. Tomasi, C. & Derks, J. Clinical research of peri-implant diseases - Quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* (2012) doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01831.x.
11. G. Caton, J. *et al.* A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1file:///C:/Users/bru_o/Downloads/Lang_et_al-2018-Journal_of_Periodontology

- (2).pdf999 classification. *J. Clin. Periodontol.* (2018) doi:10.1111/jcpe.12935.
12. Armitage, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology* (1999) doi:10.1902/annals.1999.4.1.1.
 13. Tonetti, M. S., Greenwell, H. & Kornman, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Periodontol.* (2018) doi:10.1002/JPER.18-0006.
 14. Schwarz, F., Derks, J., Monje, A. & Wang, H. L. Peri-implantitis. *J. Clin. Periodontol.* (2018) doi:10.1111/jcpe.12954.
 15. Hajishengallis, G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology* (2015) doi:10.1038/nri3785.
 16. Jepsen, S. *et al.* Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. *J. Clin. Periodontol.* (2015) doi:10.1111/jcpe.12369.
 17. Berglundh, T., Lindhe, J., Marinell, C., Ericsson, I. & Liljenberg, B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin. Oral Implants Res.* (1992) doi:10.1034/j.1600-0501.1992.030101.x.
 18. Zitzmann, N. U., Abrahamsson, I., Berglundh, T. & Lindhe, J. Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography: An experimental study in dogs. *J. Clin. Periodontol.* (2002) doi:10.1034/j.1600-051X.2002.290511.x.
 19. Salvi, G. E. *et al.* Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin. Oral Implants Res.* (2012) doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x.
 20. Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Marinello, C. P. & Lindhe, J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J. Clin. Periodontol.* (2001) doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x.
 21. Schwarz, F. *et al.* Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *J. Clin. Periodontol.* (2014) doi:10.1111/jcpe.12240.
 22. Hirschfeld, L. & Wasserman, B. A Long-Term Survey of Tooth Loss in 600 Treated Periodontal Patients. *J. Periodontol.* (1978) doi:10.1902/jop.1978.49.5.225.
 23. Sanz, M. & Chapple, I. L. Clinical research on peri-implant diseases: Consensus

- report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology* (2012) doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01837.x.
24. Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B. & Marinello, C. Experimental breakdown of peri- implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin. Oral Implants Res.* (1992) doi:10.1034/j.1600-0501.1992.030102.x.
 25. Marinello, C. P. *et al.* Resolution of ligature- induced peri- implantitis lesions in the dog. *J. Clin. Periodontol.* (1995) doi:10.1111/j.1600-051X.1995.tb00180.x.
 26. Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Ericsson, I. & Lindhe, J. Spontaneous progression of experimentally induced periimplantitis. *J. Clin. Periodontol.* (2004) doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00567.x.
 27. Lang, N. P., Brägger, U., Walther, D., Bärner, B. & Kornman, K. S. Ligature- induced peri- implant infection in cynomolgus monkeys. Clinical and radiographic findings. *Clin. Oral Implants Res.* (1993) doi:10.1034/j.1600-0501.1993.040101.x.
 28. Schou, S., Holmstrup, P., Stoltze, K., Hjørtting-Hansen, E. & Kornman, K. S. Ligature-induced marginal inflammation around osseointegrated implants and ankylosed teeth. *Clin. Oral Implants Res.* (1993).
 29. Warrer, K., Buser, D., Lang, N. P. & Karring, T. Plaque- induced peri- implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys. *Clin. Oral Implants Res.* (1995) doi:10.1034/j.1600-0501.1995.060301.x.
 30. Salvi, G. E., Cosgarea, R. & Sculean, A. Prevalence and Mechanisms of Peri- implant Diseases. *J. Dent. Res.* (2017) doi:10.1177/0022034516667484.
 31. Carcuac, O. *et al.* Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin. Oral Implants Res.* (2013) doi:10.1111/clr.12067.
 32. Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Smith, C. & Dibart, S. Microbial risk indicators for periodontal attachment loss. *J. Periodontal Res.* (1991) doi:10.1111/j.1600-0765.1991.tb01662.x.
 33. Rich, R. R. The human immune response. in *Clinical Immunology: Principles and Practice: Fourth Edition* (2012). doi:10.1016/B978-0-7234-3691-1.00025-8.
 34. Ainamo, J. & Bay, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. Dent. J.* (1975).

35. Hajishengallis, G. & Korostoff, J. M. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000* (2017) doi:10.1111/prd.12181.
36. Sanz, M. *et al.* Histo-pathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clinical oral implants research* (1991).
37. Bullon, P., Fioroni, M., Goteri, G., Rubini, C. & Battino, M. Immunohistochemical analysis of soft tissues in implants with healthy and peri-implantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clin. Oral Implants Res.* (2004) doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01072.x.
38. Berglundh, T., Zitzmann, N. U. & Donati, M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? in *Journal of Clinical Periodontology* (2011). doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x.
39. Berglundh, T., Gislason, Ö., Lekholm, U., Sennerby, L. & Lindhe, J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J. Clin. Periodontol.* (2004) doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00486.x.
40. Carcuac, O. & Berglundh, T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J. Dent. Res.* (2014) doi:10.1177/0022034514551754.
41. Gualini, F. & Berglundh, T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J. Clin. Periodontol.* (2003) doi:10.1034/j.1600-051X.2003.300103.x.
42. Konttinen, Y. T. *et al.* Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* (2006) doi:10.11607/prd.00.0679.
43. Laine, M. L. *et al.* CARD15 gene mutations in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* (2004) doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00577.x.
44. Reynolds, J. J. & Meikle, M. C. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. *Periodontol. 2000* (1997) doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00195.x.
45. LOE, H., THEILADE, E. & JENSEN, S. B. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J. Periodontol.* (1965) doi:10.1902/jop.1965.36.3.177.
46. Albrektsson, T. O., Johansson, C. B. & Sennerby, L. Biological aspects of implant dentistry: osseointegration. *Periodontol. 2000* (1994)

- doi:10.1111/j.1600-0757.1994.tb00006.x.
47. Bormann, K. H. *et al.* IL-1 polymorphism and periimplantitis. A literature review. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia / SSO* (2010).
 48. Heitz-Mayfield, L. J. A. & Lang, N. P. Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis vs. peri-implantitis. *Periodontol.* 2000 (2010) doi:10.1111/j.1600-0757.2010.00348.x.
 49. Kormas, I. *et al.* Peri-implant diseases: Diagnosis, clinical, histological, microbiological characteristics and treatment strategies. A narrative review. *Antibiotics* (2020) doi:10.3390/antibiotics9110835.
 50. Salvi, G. E., Cosgarea, R. & Sculean, A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J. Dent. Res.* (2017) doi:10.1177/0022034516667484.
 51. Djaldetti, M., Salman, H., Bergman, M., Djaldetti, R. & Bessler, H. Phagocytosis - The mighty weapon of the silent warriors. *Microsc. Res. Tech.* (2002) doi:10.1002/jemt.10096.
 52. Champion, O. L. *et al.* Yersinia pseudotuberculosis mntH functions in intracellular manganese accumulation, which is essential for virulence and survival in cells expressing functional Nramp1. *Microbiology* (2011) doi:10.1099/mic.0.045807-0.
 53. McDermid, J. M. & Prentice, A. M. Iron and infection: Effects of host iron status and the iron-regulatory genes haptoglobin and NRAMP1 (SLC11A1) on host-pathogen interactions in tuberculosis and HIV. *Clinical Science* (2006) doi:10.1042/CS20050273.
 54. Canonne-Hergaux, F., Gruenheid, S., Govoni, G. & Gros, P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. *Proceedings of the Association of American Physicians* (1999) doi:10.1046/j.1525-1381.1999.99236.x.
 55. Li, X. W. *et al.* SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: Updated systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* (2011) doi:10.1371/journal.pone.0015831.
 56. Gazouli, M. *et al.* Role of functional polymorphisms of NRAMP1 gene for the development of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* (2008)

- doi:10.1002/ibd.20488.
57. Donninger, H. *et al.* Functional analysis of novel SLC11A1 (NRAMP1) promoter variants in susceptibility to HIV-1. *J. Med. Genet.* (2004) doi:10.1136/jmg.2003.013318.
 58. Kouyama, K. *et al.* Association of serum MCP-1 concentration and MCP-1 polymorphism with insulin resistance in Japanese individuals with obese type 2 diabetes. *Kobe J. Med. Sci.* (2007).
 59. Apostolakis, S. *et al.* Effects of polymorphisms in chemokine ligands and receptors on susceptibility to coronary artery disease. *Thromb. Res.* (2007) doi:10.1016/j.thromres.2005.12.016.
 60. Miller, S. A., Dykes, D. D. & Polesky, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* (1988) doi:10.1093/nar/16.3.1215.
 61. McDermott, D. H. *et al.* CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. *Circulation* (2005) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543579.
 62. S.W., G. & F.C., N. LPS-elicited secretory responses in monocytes: altered release of PGE2 but not IL-1 beta in patients with adult periodontitis. *J. Periodontal Res.* (1989) doi:10.1111/j.1600-0765.1989.tb00862.x LK - <http://limo.libis.be/resolver?&sid=EMBASE&issn=00223484&id=doi:10.1111%2Fj.1600-0765.1989.tb00862.x&atitle=LPS-elicited+secretory+responses+in+monocytes%3A+altered+release+of+PGE2+but+not+IL-1+beta+in+patients+with+adult+periodontitis.&stitle=J.+Periodont.+Res.&title=Journal+of+periodontal+research&volume=24&issue=2&spage=88&epage=95&aulast=Garrison&aufirst=S.W.&auinit=S.W.&aufull=Garrison+S.W.&coden=&isbn=&pages=88-95&date=1989&auinit1=S&auinitm=W>.
 63. Melgarejo, E., Medina, M. Á., Sánchez-Jiménez, F. & Urdiales, J. L. Monocyte chemoattractant protein-1: A key mediator in inflammatory processes. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (2009) doi:10.1016/j.biocel.2008.07.018.
 64. Asadullah, K., Sterry, W. & Volk, H. D. Interleukin-10 therapy - Review of a

- new approach. *Pharmacological Reviews* (2003) doi:10.1124/pr.55.2.4.
65. Beebe, A. M., Cua, D. J. & De Waal Malefyt, R. The role of interleukin-10 in autoimmune disease: Systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS). *Cytokine and Growth Factor Reviews* (2002) doi:10.1016/S1359-6101(02)00025-4.
 66. Fioranelli, M. & Roccia, M. G. Twenty-five years of studies and trials for the therapeutic application of IL-10 immunomodulating properties. From high doses administration to low dose medicine new paradigm. *J. Integr. Cardiol.* (2014) doi:10.15761/JIC.1000102.
 67. Bijjiga, E. & Martino, A. T. Interleukin 10 (IL-10) Regulatory Cytokine and its Clinical Consequences. *J. Clin. Cell. Immunol.* (2011) doi:10.4172/2155-9899.s1-007.
 68. Striz, I., Brabcova, E., Kolesar, L. & Sekerkova, A. Cytokine networking of innate immunity cells: A potential target of therapy. *Clinical Science* (2014) doi:10.1042/CS20130497.
 69. Bozkurt, F. Y., Yetkin Ay, Z., Berker, E., Tepe, E. & Akkuş, S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Cytokine* (2006) doi:10.1016/j.cyto.2006.07.020.
 70. Cutler, C. W. *et al.* Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J. Clin. Periodontol.* (2000) doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027002134.x.
 71. Cohen, S. L., Moore, A. M. & Ward, W. E. Interleukin-10 knockout mouse: A model for studying bone metabolism during intestinal inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* (2004) doi:10.1097/00054725-200409000-00009.
 72. De Rossi, A., Rocha, L. B. & Rossi, M. A. Interferon-gamma, Interleukin-10, Intercellular Adhesion Molecule-1, and Chemokine Receptor 5, but not Interleukin-4, Attenuate the Development of Periapical Lesions. *J. Endod.* (2008) doi:10.1016/j.joen.2007.09.021.
 73. Goutoudi, P., Diza, E. & Arvanitidou, M. Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1 β and interleukin-10 levels in chronic periodontitis. *J. Dent.* (2004) doi:10.1016/j.jdent.2004.04.003.
 74. Turner, D. M. *et al.* An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene

- promoter. *Eur. J. Immunogenet.* (1997) doi:10.1111/j.1365-2370.1997.tb00001.x.
75. Wright, S. D., Ramos, R. A., Tobias, P. S., Ulevitch, R. J. & Mathison, J. C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* (80-.). (1990) doi:10.1126/science.1698311.
 76. Holla, L. I. *et al.* Promoter polymorphisms in the CD14 receptor gene and their potential association with the severity of chronic periodontitis [8]. *Journal of Medical Genetics* (2002) doi:10.1136/jmg.39.11.844.
 77. Goyert, S. M. *et al.* The CD 14 monocyte differentiation antigen maps to a region encoding growth factors and receptors. *Science* (80-.). (1988) doi:10.1126/science.2448876.
 78. Solov'eva, T., Davydova, V., Krasikova, I. & Yermak, I. Marine compounds with therapeutic potential in gram-negative sepsis. *Marine Drugs* (2013) doi:10.3390/md11062216.
 79. Raunio, T., Knuuttila, M., Karttunen, R., Vainio, O. & Tervonen, T. Serum sCD14, polymorphism of CD14-260 and periodontal infection. *Oral Dis.* (2009) doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01573.x.
 80. Watson, J. D. & Crick, F. H. C. Reprint: Molecular Structure of Nucleic Acids. *Ann. Intern. Med.* (2003) doi:10.7326/0003-4819-138-7-200304010-00015.
 81. Smith, H. H. Effects of Genome Balance, Polyploidy, and Single Extra Chromosomes on Size in *Nicotiana*. *Genetics* (1943).
 82. Shull, G. H. The word 'allele'. *Science* (1935) doi:10.1126/science.82.2115.37-a.
 83. Bather, F. A. Genotype. *Science* (1910) doi:10.1126/science.32.835.953.
 84. Shull, G. H. 'Phenotype' and 'clone'. *Science* (1912) doi:10.1126/science.35.892.182.
 85. Gowen, J. W. Mutation, chromosome non-disjunction and the gene. *Science* (80-.). (1928) doi:10.1126/science.68.1757.211.
 86. Kumar, D. The Human Genome. in *Medical and Health Genomics* (2016). doi:10.1016/B978-0-12-420196-5.00001-0.
 87. Lander, E. S. *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* (2001) doi:10.1038/35057062.
 88. Cairns, J., Overbaugh, J. & Miller, S. The origin of mutants. *Nature* (1988) doi:10.1038/335142a0.
 89. National Library of Medicine (US) Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda

- (MD): The Library. What is a gene mutation and how do mutations occur? *July* 26 (2016).
90. Meisel, P. *et al.* The interleukin-1 polymorphism, smoking, and the risk of periodontal disease in the population-based SHIP study. *J. Dent. Res.* (2003) doi:10.1177/154405910308200308.
 91. Meisel, P. *et al.* Dose-Effect Relation of Smoking and the Interleukin-1 Gene Polymorphism in Periodontal Disease. *J. Periodontol.* (2004) doi:10.1902/jop.2004.75.2.236.
 92. Britannica, E. Human Sensory Reception. *Encycl. Br. Online* (2014).
 93. Batra, J., Srinivasan, S. & Clements, J. Single nucleotide polymorphisms (SNPs). in *Molecular Testing in Cancer* (2014). doi:10.1007/978-1-4899-8050-2_5.
 94. Riley, J. H., Allan, C. J., Lai, E. & Roses, A. The use of single nucleotide polymorphisms in the isolation of common disease genes. *Pharmacogenomics* (2000) doi:10.1517/14622416.1.1.39.
 95. Amaya, M. P. *et al.* Polymorphisms of pro-inflammatory cytokine genes and the risk for acute suppurative or chronic nonsuppurative apical periodontitis in a Colombian population. *Int. Endod. J.* (2013) doi:10.1111/j.1365-2591.2012.02097.x.
 96. Hart, T. C. *et al.* Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome. *J. Med. Genet.* (1999) doi:10.1136/jmg.36.12.881.
 97. Hart, T. C. *et al.* Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J. Med. Genet.* (2003) doi:10.1136/jmg.40.12.900.
 98. Hart, T. C. Genetic considerations of risk in human periodontal disease. *Current opinion in periodontology* (1994).
 99. Hart, T. C. & Kornman, K. S. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol. 2000* (1997) doi:10.1111/j.1600-0757.1997.tb00198.x.
 100. Craandijk, J., Van Krugten, M. V., Verweij, C. L., Van Der Velden, U. & Loos, B. G. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* (2002) doi:10.1034/j.1600-051x.2002.290105.x.
 101. Knäuper, V., López-Otin, C., Smith, B., Knight, G. & Murphy, G. Biochemical characterization of human collagenase-3. *J. Biol. Chem.* (1996) doi:10.1074/jbc.271.3.1544.

102. Brill, N. Gingival conditions related to flow of tissue fluid into gingival pockets. *Acta Odontol. Scand.* (1960) doi:10.3109/00016356009043875.
103. Berdeli, A., Gürkan, A., Emingil, G., Atilla, G. & Köse, T. Endothelial Nitric Oxide Synthase Glu298Asp Gene Polymorphism in Periodontal Diseases. *J. Periodontol.* (2006) doi:10.1902/jop.2006.050320.
104. Harris, S. G., Padilla, J., Koumas, L., Ray, D. & Phipps, R. P. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends in Immunology* (2002) doi:10.1016/S1471-4906(01)02154-8.
105. Maheaswari, R., Kshirsagar, J. T. & Lavanya, N. Polymerase chain reaction: A molecular diagnostic tool in periodontology. *Journal of Indian Society of Periodontology* (2016) doi:10.4103/0972-124X.176391.
106. Offenbacher, S., Barros, S. P. & Beck, J. D. Rethinking Periodontal Inflammation. *J. Periodontol.* (2008) doi:10.1902/jop.2008.080220.
107. Risch, N. J. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* (2000) doi:10.1038/35015718.
108. Laine, M. L., Crielaard, W. & Loos, B. G. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontol. 2000* (2012) doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00415.x.
109. Kinane, D. F., Shiba, H. & Hart, T. C. The genetic basis of periodontitis. *Periodontology 2000* (2005) doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00118.x.
110. Mout, R., Willemze, R. & Landegent, J. E. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (IL4). *Nucleic Acids Res.* (1991) doi:10.1093/nar/19.13.3763.
111. Yoshie, H., Kobayashi, T., Tai, H. & Galicia, J. C. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontology 2000* (2007) doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00164.x.
112. Kinane, D. F., Hodge, P., Eskdale, J., Ellis, R. & Gallagher, G. Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 and tumour necrosis factor loci in early-onset periodontitis. *J. Periodontal Res.* (1999) doi:10.1111/j.1600-0765.1999.tb02270.x.
113. Nunn, M. E. Understanding the etiology of periodontitis: An overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000* (2003) doi:10.1046/j.0906-6713.2002.03202.x.
114. Laine, M. L. *et al.* IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin. Oral Implants Res.* (2006) doi:10.1111/j.1600-

0501.2006.01249.x.

115. Lachmann, S. *et al.* Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B + 3954 genotype: A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-. *Clin. Oral Implants Res.* (2007) doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01322.x.
116. Kadkhodazadeh, M., Tabari, Z. A., Talebi Ardakani, M. R., Ebadian, A. R. & Brook, A. Analysis of osteoprotegerin (OPG) gene polymorphism in Iranian patients with chronic periodontitis and peri-implantitis. A cross-sectional study. *Eur. J. Oral Implantol.* (2012).
117. Zhou, J. & Zhao, Y. Osteoprotegerin gene (OPG) polymorphisms associated with peri-implantitis susceptibility in a Chinese han population. *Med. Sci. Monit.* (2016) doi:10.12659/MSM.897592.
118. Casado, P. L., Villas-Boas, R., de Mello, W., Duarte, M. E. L. & Granjeiro, J. M. Peri-implant Disease and Chronic Periodontitis: Is Interleukin-6 Gene Promoter Polymorphism the Common Risk Factor in a Brazilian Population? *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* (2013) doi:10.11607/jomi.2867.
119. Rakic, M. *et al.* CD14 and TNF α single nucleotide polymorphisms are candidates for genetic biomarkers of peri-implantitis. *Clin. Oral Investig.* (2015) doi:10.1007/s00784-014-1313-3.
120. Ksiazek, K. & Buraczynska, M. Association between Monocyte Chemoattractant Protein-1 -2518 (A/G) Single Nucleotide Polymorphism and Chronic Periodontitis in End-stage Renal Disease Patients–A Case–control Study. *Immunol. Invest.* (2019) doi:10.1080/08820139.2019.1702052.
121. Tarannum, F. & Faizuddin, M. Effect of gene polymorphisms on periodontal diseases. *Indian Journal of Human Genetics* (2012) doi:10.4103/0971-6866.96638.
122. K  chler, E. C. *et al.* Buccal cells DNA extraction to obtain high quality human genomic DNA suitable for polymorphism genotyping by PCR-RFLP and Real-Time PCR. *J. Appl. Oral Sci.* (2012) doi:10.1590/S1678-77572012000400013.
123. Pigossi, S. C. *et al.* Genetic association study between Interleukin 10 gene and dental implant loss. *Arch. Oral Biol.* (2012) doi:10.1016/j.archoralbio.2012.02.020.

124. Emampanahi, M. *et al.* Association between interleukin-10 gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *Oral Dis.* (2019) doi:10.1111/odi.13114.
125. Rehak, N. N., Cecco, S. A. & Csako, G. Biochemical composition and electrolyte balance of 'unstimulated' whole human saliva. *Clin. Chem. Lab. Med.* (2000) doi:10.1515/CCLM.2000.049.
126. Jervøe-Storm, P. M., Koltzsch, M., Falk, W., Dörfler, A. & Jepsen, S. Comparison of culture and real-time PCR for detection and quantification of five putative periodontopathogenic bacteria in subgingival plaque samples. *J. Clin. Periodontol.* (2005) doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00740.x.
127. Salamat, M. S. Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease, 8th Edition. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (2010) doi:10.1097/nen.0b013e3181cd8dbc.
128. Boutaga, K., Savelkoul, P. H. M., Winkel, E. G. & van Winkelhoff, A. J. Comparison of Subgingival Bacterial Sampling With Oral Lavage for Detection and Quantification of Periodontal Pathogens by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *J. Periodontol.* (2007) doi:10.1902/jop.2007.060078.
129. Garlet, G. P. *et al.* Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol. Immunol.* (2006) doi:10.1111/j.1399-302X.2005.00245.x.
130. Figuero, E. *et al.* Quantification of Periodontal Pathogens in Vascular, Blood, and Subgingival Samples From Patients With Peripheral Arterial Disease or Abdominal Aortic Aneurysms. *J. Periodontol.* (2014) doi:10.1902/jop.2014.130604.
131. García-Delaney, C., Sánchez-Garcés, M. Á., Figueiredo, R., Sánchez-Torres, A. & Gay-Escoda, C. Clinical significance of interleukin-1 genotype in smoking patients as a predictor of peri-implantitis: A case-control study. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* (2015) doi:10.4317/medoral.20655.
132. W.T., L. *et al.* Clinical application of human beta-defensin and CD14 gene polymorphism in evaluating the status of chronic inflammation. *Journal of translational medicine* (2012).
133. Kadkhodazadeh, M. *et al.* Natural resistance associated macrophage protein 1 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis not peri-implantitis in an Iranian population: A cross sectional study. *Acta Med. Iran.* (2016).

134. Stagas, M. K. *et al.* Polymorphisms of the NRAMP1 gene: Distribution and susceptibility to the development of pulmonary tuberculosis in the Greek population. *Med. Sci. Monit.* (2011) doi:10.12659/MSM.881312.
135. Ates, Ö. *et al.* NRAMP1 (SLC11A1) gene polymorphisms that correlate with autoimmune versus infectious disease susceptibility in tuberculosis and rheumatoid arthritis. *Int. J. Immunogenet.* (2009) doi:10.1111/j.1744-313X.2008.00814.x.
136. Ateş, O., Dalyan, L., Hatemi, G., Hamuryudan, V. & Topal-Sarıkaya, A. Genetic susceptibility to Behçet's syndrome is associated with NRAMP1 (SLC11A1) polymorphism in Turkish patients. *Rheumatol. Int.* (2009) doi:10.1007/s00296-008-0763-9.
137. Niño-Moreno, P. *et al.* P2X7 and NRAMP1/SLC11 A1 gene polymorphisms in Mexican mestizo patients with pulmonary tuberculosis. *Clin. Exp. Immunol.* (2007) doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03359.x.
138. Ates, O., Kurt, S., Bozkurt, N. & Karaer, H. NRAMP1 (SLC11A1) variants: Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *J. Clin. Immunol.* (2010) doi:10.1007/s10875-010-9422-5.
139. Velayati, A. A. *et al.* Case report: Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms and susceptibility to leprosy in children of a single family. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* (2011) doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0515.
140. Chang, C. W. *et al.* Association between monocyte chemoattractant protein-1 -2518 A/G gene polymorphism and the outcome of the nonsurgical periodontal treatment. *J. Formos. Med. Assoc.* (2018) doi:10.1016/j.jfma.2017.03.013.
141. Zhu, X. L. *et al.* Association analysis between the -2518MCP-1(A/G) polymorphism and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J. Periodontal Res.* (2012) doi:10.1111/j.1600-0765.2011.01426.x.
142. Zhu, X. L. *et al.* Combined association of CCR2-V64I and MCP-1-2518A/G polymorphisms with generalised aggressive periodontitis in Chinese. *Chin. J. Dent. Res.* (2010).
143. Gunpınar, S., Alptekin, N. O., Ucar, V. B. & Acar, H. Frequency of MCP-1 (rs1024611) and CCR2 (rs1799864) gene polymorphisms and its effect on gene expression level in patients with AgP. *Arch. Oral Biol.* (2017) doi:10.1016/j.archoralbio.2017.04.016.

144. Reichert, S. *et al.* The interleukin-10 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis. *J. Periodontal Res.* (2008) doi:10.1111/j.1600-0765.2007.00992.x.
145. Sumer, A. P. *et al.* Association of Interleukin-10 Gene Polymorphisms With Severe Generalized Chronic Periodontitis. *J. Periodontol.* (2007) doi:10.1902/jop.2007.060309.
146. Atanasovska-Stojanovska, A., Trajkov, D., Popovska, M. & Spiroski, M. IL10 -1082, IL10 -819 and IL10 -592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. *Hum. Immunol.* (2012) doi:10.1016/j.humimm.2012.04.009.
147. Moudi, B., Heidari, Z., Mahmoudzadeh sagheb, H. & Moudi, M. Analysis of interleukin 10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dent. Res. J. (Isfahan)*. (2018) doi:10.4103/1735-3327.223614.
148. Gurol, C., Kazazoglu, E., Dabakoglu, B. & Korachi, M. A comparative study of the role of cytokine polymorphisms interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha in susceptibility to implant failure and chronic periodontitis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* **26**, 955–60.
149. Petkovic-Curcin, A. *et al.* Association of Cytokine Gene Polymorphism with Peri-implantitis Risk. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* (2017) doi:10.11607/jomi.5814.
150. Yang, S. L. & Huang, S. J. Interleukin-10 polymorphisms (rs1800871, rs1800872 and rs1800896) and periodontitis risk: A meta-analysis. *Arch. Oral Biol.* (2019) doi:10.1016/j.archoralbio.2018.10.012.
151. Zhang, H. *et al.* Associations between CD14 -159 C>T polymorphism and chronic/aggressive periodontitis susceptibility. *Oral Dis.* **19**, (2013).
152. Donati, M. *et al.* Association of the -159 CD14 gene polymorphism and lack of association of the -308 TNFA and Q551R IL-4RA polymorphisms with severe chronic periodontitis in Swedish Caucasians. *J. Clin. Periodontol.* (2005) doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00697.x.
153. Raunio, T., Knuuttila, M., Karttunen, R., Vainio, O. & Tervonen, T. Serum sCD14, polymorphism of CD14-260 and periodontal infection. *Oral Dis.* (2009) doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01573.x.
154. Sahingur, S. E. *et al.* Single nucleotide polymorphisms of pattern recognition

- receptors and chronic periodontitis. *J. Periodontal Res.* (2011) doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01327.x.
155. Baldini, M. *et al.* A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* (1999) doi:10.1165/ajrcmb.20.5.3494.
 156. Jin, L. & Darveau, R. P. Soluble CD 14 Levels in Gingival Crevicular Fluid of Subjects With Untreated Adult Periodontitis. *J. Periodontol.* (2001) doi:10.1902/jop.2001.72.5.634.
 157. Jin, L., Ren, L., Leung, W. K. & Darveau, R. P. The In Vivo Expression of Membrane-Bound CD14 in Periodontal Health and Disease. *J. Periodontol.* (2004) doi:10.1902/jop.2004.75.4.578.
 158. Zheng, J. *et al.* Association between CD14 gene polymorphism and periodontitis: A meta-analysis. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* vol. 23 (2013).

HAM VERİLER

RS1024611

1.	1	2	3	4
A	Pi100/101 A-G ALLELİ	Pi100/109 A ALLELİ	Pi100/117 G ALLELİ	Pi100/125 A ALLELİ
B	Pi100/102 A ALLELİ	Pi100/110 (BOŞ)	Pi100/118 G ALLELİ	Pi100/126 A-G ALLELİ
C	Pi100/103 A ALLELİ	Pi100/111 A ALLELİ	Pi100/119 A ALLELİ	Pi100/127 A ALLELİ
D	Pi100/104 A-G ALLELİ	Pi100/112 A-G ALLELİ	Pi100/120 A-G ALLELİ	Pi100/128 A-G ALLELİ
E	Pi100/105 A ALLELİ	Pi100/113 A-G ALLELİ	Pi100/121 A ALLELİ	Pi100/129 A-G ALLELİ
F	Pi100/106 A ALLELİ	Pi100/114 A-G ALLELİ	Pi100/122 A-G ALLELİ	Pi100/130 A-G ALLELİ
G	Pi100/107 A-G ALLELİ	Pi100/115 A ALLELİ	Pi100/123 G ALLELİ	Pi100/131 A-G ALLELİ
H	Pi100/108 A-G ALLELİ	Pi100/116 A ALLELİ	Pi100/124 A-G ALLELİ	Pi100/132 A-G ALLELİ

2.	1	2	3	4
A	Pi100/133 A-G ALLELİ	Pt/200/207 A ALLELİ	Pt/200/215 A ALLELİ	Pt/200/223 A ALLELİ
B	Pi100/134 A ALLELİ	Pt/200/208 A-G ALLELİ	Pt/200/216 A ALLELİ	Pt/200/224 A ALLELİ
C	Pt/200/201 A ALLELİ	Pt/200/209 A-G ALLELİ	Pt/200/217 A ALLELİ	Pt/200/225 A ALLELİ
D	Pt/200/202 A ALLELİ	Pt/200/210 (BOŞ)	Pt/200/218 A ALLELİ	Pt/200/226 A ALLELİ
E	Pt/200/203 A-G ALLELİ	Pt/200/211 A ALLELİ	Pt/200/219 A-G ALLELİ	Pt/200/227 A ALLELİ
F	Pt/200/204 A-G ALLELİ	Pt/200/212 A ALLELİ	Pt/200/220 A ALLELİ	Pt/200/228 A ALLELİ
G	Pt/200/205 G ALLELİ	Pt/200/213 A-G ALLELİ	Pt/200/221 A ALLELİ	Pt/200/229 A ALLELİ
H	Pt/200/206 A-G ALLELİ	Pt/200/214 A-G ALLELİ	Pt/200/222 A ALLELİ	Pt/200/230 A-G ALLELİ

3.	1	2	3	4
A	Pt/200/231 A ALLELİ	S300/306 A ALLELİ	S300/314 A ALLELİ	S300/322 A-G ALLELİ
B	Pt/200/232 A ALLELİ	S300/307 A-G ALLELİ	S300/315 G ALLELİ	S300/323 A-G ALLELİ
C	Pt/200/233 A-G ALLELİ	S300/308 A ALLELİ	S300/316 G ALLELİ	S300/324 A ALLELİ
D	S300/301 A ALLELİ	S300/309 A-G ALLELİ	S300/317 A-G ALLELİ	S300/325 A-G ALLELİ
E	S300/302 A ALLELİ	S300/310 A-G ALLELİ	S300/318 A ALLELİ	S300/326 A ALLELİ
F	S300/303 A-G ALLELİ	S300/311 A ALLELİ	S300/319 A ALLELİ	S300/327 A ALLELİ
G	S300/304 A-G ALLELİ	S300/312 A-G ALLELİ	S300/320 A-G ALLELİ	S300/328 A ALLELİ
H	S300/305 A-G ALLELİ	S300/313 A-G ALLELİ	S300/321 G ALLELİ	S300/ 329 A-G ALLELİ
	S300/330 A ALLELİ	S300/331 A ALLELİ	S300/332 A ALLELİ	S300/ 333 G ALLELİ

RS1800872

1.	1	2	3	4
A	Pi100/101 A-C Alleli	Pi100/109 A-C Alleli	Pi100/117 A-C Alleli	Pi100/125 C Alleli
B	Pi100/102 C Alleli	Pi100/110 (BOŞ)	Pi100/118 C Alleli	Pi100/126 C Alleli
C	Pi100/103 A Alleli	Pi100/111 C Alleli	Pi100/119 A Alleli	Pi100/127 C Alleli
D	Pi100/104 C Alleli	Pi100/112 C Alleli	Pi100/120 A Alleli	Pi100/128 C Alleli
E	Pi100/105 A Alleli	Pi100/113 A-C Alleli	Pi100/121 C Alleli	Pi100/129 A-C Alleli
F	Pi100/106 C Alleli	Pi100/114 A-C Alleli	Pi100/122 A-C Alleli	Pi100/130 A-C Alleli
G	Pi100/107 C Alleli	Pi100/115 C Alleli	Pi100/123 A-C Alleli	Pi100/131 A-C Alleli
H	Pi100/108 C Alleli	Pi100/116 A Alleli	Pi100/124 C Alleli	Pi100/132 A-C Alleli

2.	1	2	3	4
A	Pi100/133 A-C Alleli	Pt/200/207 C Alleli	Pt/200/215 C Alleli	Pt/200/223 A-C Alleli
B	Pi100/134 C Alleli	Pt/200/208 A-C Alleli	Pt/200/216 C Alleli	Pt/200/224 C Alleli
C	Pt/200/201 A-C Alleli	Pt/200/209 C Alleli	Pt/200/217 A-C Alleli	Pt/200/225 A-C Alleli
D	Pt/200/202 C Alleli	Pt/200/210 (BOŞ)	Pt/200/218 C Alleli	Pt/200/226 C Alleli
E	Pt/200/203 A-C Alleli	Pt/200/211 C Alleli	Pt/200/219 A-C Alleli	Pt/200/227 A-C Alleli
F	Pt/200/204 C Alleli	Pt/200/212 C Alleli	Pt/200/220 C Alleli	Pt/200/228 C Alleli
G	Pt/200/205 C Alleli	Pt/200/213 A-C Alleli	Pt/200/221 A Alleli	Pt/200/229 C Alleli
H	Pt/200/206 A-C Alleli	Pt/200/214 C Alleli	Pt/200/222 C Alleli	Pt/200/230 A Alleli

3.	1	2	3	4
A	Pt/200/231 A-C Alleli	S300/306 C Alleli	S300/314 A Alleli	S300/322 C Alleli
B	Pt/200/232 A-C Alleli	S300/307 A Alleli	S300/315 C Alleli	S300/323 A-C Alleli
C	Pt/200/233 C Alleli	S300/308 A-C Alleli	S300/316 C Alleli	S300/324 C Alleli
D	S300/301 A Alleli	S300/309 C Alleli	S300/317 C Alleli	S300/325 A-C Alleli
E	S300/302 C Alleli	S300/310 C Alleli	S300/318 C Alleli	S300/326 C Alleli
F	S300/303 A Alleli	S300/311 C Alleli	S300/319 C Alleli	S300/327 C Alleli
G	S300/304 A-C Alleli	S300/312 A-C Alleli	S300/320 C Alleli	S300/328 A-C Alleli
H	S300/305 A Alleli	S300/313 A Alleli	S300/321 C Alleli	S300/ 329 C Alleli
	S300/330 A Alleli	S300/331 A-C Alleli	S300/332 A Alleli	S300/ 333 A-C Alleli

RS2569190

1.	1	2	3	4
A	Pi100/101 A-G Alleli	Pi100/109 A-G Alleli	Pi100/117 A Alleli	Pi100/125 A Alleli
B	Pi100/102 A-G Alleli	Pi100/110 (BOŞ)	Pi100/118 A-G Alleli	Pi100/126 A Alleli
C	Pi100/103 A-G Alleli	Pi100/111 A Alleli	Pi100/119 A-G Alleli	Pi100/127 G Alleli
D	Pi100/104 G Alleli	Pi100/112 G Alleli	Pi100/120 A-G Alleli	Pi100/128 A-G Alleli
E	Pi100/105 G Alleli	Pi100/113 G Alleli	Pi100/121 A-G Alleli	Pi100/129 A-G Alleli
F	Pi100/106 G Alleli	Pi100/114 A-G Alleli	Pi100/122 A Alleli	Pi100/130 A-G Alleli
G	Pi100/107 G Alleli	Pi100/115 A Alleli	Pi100/123 A Alleli	Pi100/131 A-G Alleli
H	Pi100/108 G Alleli	Pi100/116 A Alleli	Pi100/124 A Alleli	Pi100/132 A Alleli

2.	1	2	3	4
A	Pi100/133 A-G Alleli	Pt/200/207 A-G Alleli	Pt/200/215 A Alleli	Pt/200/223 A-G Alleli
B	Pi100/134 G Alleli	Pt/200/208 A-G Alleli	Pt/200/216 A Alleli	Pt/200/224 A Alleli
C	Pt/200/201 A Alleli	Pt/200/209 A-G Alleli	Pt/200/217 A-G Alleli	Pt/200/225 G Alleli
D	Pt/200/202 A Alleli	Pt/200/210 (BOŞ)	Pt/200/218 G Alleli	Pt/200/226 A-G Alleli
E	Pt/200/203 G Alleli	Pt/200/211 A-G Alleli	Pt/200/219 G Alleli	Pt/200/227 A Alleli
F	Pt/200/204 A-G Alleli	Pt/200/212 A-G Alleli	Pt/200/220 A-G Alleli	Pt/200/228 A Alleli
G	Pt/200/205 G Alleli	Pt/200/213 G Alleli	Pt/200/221 A-G Alleli	Pt/200/229 G Alleli
H	Pt/200/206 G Alleli	Pt/200/214 A-G Alleli	Pt/200/222 A-G Alleli	Pt/200/230 A-G Alleli

3.	1	2	3	4
A	Pt/200/231 A Alleli	S300/306 A-G Alleli	S300/314 A-G Alleli	S300/322 A-G Alleli
B	Pt/200/232 A Alleli	S300/307 A Alleli	S300/315 A-G Alleli	S300/323 A Alleli
C	Pt/200/233 A-G Alleli	S300/308 A-G Alleli	S300/316 A-G Alleli	S300/324 A-G Alleli
D	S300/301 G Alleli	S300/309 A-G Alleli	S300/317 A-G Alleli	S300/325 A-G Alleli
E	S300/302 A-G Alleli	S300/310 A-G Alleli	S300/318 A-G Alleli	S300/326 A-G Alleli
F	S300/303 A-G Alleli	S300/311 A-G Alleli	S300/319 A-G Alleli	S300/327 A-G Alleli
G	S300/304 A-G Alleli	S300/312 A Alleli	S300/320 A-G Alleli	S300/328 A-G Alleli
H	S300/305 A-G Alleli	S300/313 A-G Alleli	S300/321 G Alleli	S300/ 329 A-G Alleli
	S300/330 A-G Alleli	S300/331 A Alleli	S300/332 G Alleli	S300/ 333 A-G Alleli

RS17235409

1.	1	2	3	4
A	Pi100/101 G Alleli	Pi100/109 G Alleli	Pi100/117 G Alleli	Pi100/125 G Alleli
B	Pi100/102 G Alleli	Pi100/110 (BOS)	Pi100/118 G Alleli	Pi100/126 G Alleli
C	Pi100/103 G Alleli	Pi100/111 G Alleli	Pi100/119 G Alleli	Pi100/127 G Alleli
D	Pi100/104 G-A Alleli	Pi100/112 A Alleli	Pi100/120 G Alleli	Pi100/128 G Alleli
E	Pi100/105 A Alleli	Pi100/113 G-A Alleli	Pi100/121 G Alleli	Pi100/129 G Alleli
F	Pi100/106 G Alleli	Pi100/114 G Alleli	Pi100/122 G Alleli	Pi100/130 G Alleli
G	Pi100/107 G Alleli	Pi100/115 G Alleli	Pi100/123 G-A Alleli	Pi100/131 G Alleli
H	Pi100/108 G Alleli	Pi100/116 G Alleli	Pi100/124 G-A Alleli	Pi100/132 G Alleli

2.	1	2	3	4
A	Pi100/133 G Alleli	Pt/200/207, G Alleli	Pt/200/215 G Alleli	Pt/200/223 G Alleli
B	Pi100/134 G Alleli	Pt/200/208 G Alleli	Pt/200/216 G Alleli	Pt/200/224 G Alleli
C	Pt/200/201 G Alleli	Pt/200/209 G-A Alleli	Pt/200/217 G Alleli	Pt/200/225 G Alleli
D	Pt/200/202 G-A Alleli	Pt/200/210 (BOŞ)	Pt/200/218 G Alleli	Pt/200/226 G Alleli
E	Pt/200/203 G Alleli	Pt/200/211 G Alleli	Pt/200/219 G Alleli	Pt/200/227 G Alleli
F	Pt/200/204 G Alleli	Pt/200/212 G Alleli	Pt/200/220 G Alleli	Pt/200/228 G Alleli
G	Pt/200/205 G Alleli	Pt/200/213 G Alleli	Pt/200/221 G Alleli	Pt/200/229 G Alleli
H	Pt/200/206 G Alleli	Pt/200/214 G Alleli	Pt/200/222 G Alleli	Pt/200/230 G Alleli

3.	1	2	3	4
A	Pt/200/231 G-A Alleli	S300/306 G Alleli	S300/314 G Alleli	S300/322 G Alleli
B	Pt/200/232 G Alleli	S300/307 G Alleli	S300/315 G Alleli	S300/323 G Alleli
C	Pt/200/233 G Alleli	S300/308 G Alleli	S300/316 G Alleli	S300/324 G Alleli
D	S300/301 G Alleli	S300/309 G Alleli	S300/317 G Alleli	S300/325 G Alleli
E	S300/302 G Alleli	S300/310 G Alleli	S300/318 G Alleli	S300/326 G Alleli
F	S300/303 G Alleli	S300/311 G-A Alleli	S300/319 G Alleli	S300/327 G Alleli
G	S300/304 G Alleli	S300/312 G Alleli	S300/320 G Alleli	S300/328 G Alleli
H	S300/305 G Alleli	S300/313 G Alleli	S300/321 G Alleli	S300/ 329 G Alleli
	S300/330 G Alleli	S300/331 G Alleli	S300/332 G Alleli	S300/ 333 G Alleli

FORMLAR

GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 5)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Dental implantların sağ kalımını etkileyen hastalıkların genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmaya katkı sağlamak amacıyla yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Peri-implant Hastalık Riski ile Hastalıkta Rol Oynayan Moleküllerin Olası Gen Polimorfizmlerinin İlişkisi” dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde peri-implantitis/periodontitis şikayetinin bulunması/ tanısının konulmuş olmasıdır. İstanbul Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı 98 (doksan sekiz) dır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dt. Merve Biçer veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından genel muayeneniz ve ağız içi muayeneniz yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için 5 (1 tüp) ml. kadar tükürük almamız gerekmektedir. Bu tükürükten genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha tükürük vermeniz istenebilir. *(Tükürük alınmadığı durumlarda biyolojik örneğin bulunabileceği, yanak içinden alınan az bir miktarda sürüntü, tek bir tel saç, idrar gibi örnekler almamız gerekebilir. Eğer size ya da çocuğunuza bu hastalığın düzeltilmesine yönelik cerrahi bir girişim uygulanacaksa bu işlem sırasında zaten çıkarılacak olan doku bu araştırma açısından da incelenebilir.)*

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Tükürük alınması sırasında oluşabilecek riskler: Tükürük alma işlemi ile ilgili tanımlanmış herhangi bir risk bulunmamaktadır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

(Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlelenebilir.)

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferдинin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar vererseniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

Tükürük Örneklerinin Saklanması

Sizden alınan örneklerin kullanımı bu olur formunda tanımlanan araştırma ile sınırlı olacaktır. Eğer bu örnekleri bu olur formunda tanımlanmayan başka test/amaçlar için kullanmak istersek, önce Etik Kurul'a onay verilmesi için başvurulacaktır. Eğer yeni çalışmada onaylanacak olursa sizden başka bir bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız istenecektir.

Veya

Bu bilimsel araştırma sırasında alınan tükürük örneklerinin tamamı kullanılmayıp bir bölümü benzeri araştırmalarda kullanılmak üzere saklanabilir. Lütfen aşağıdaki 2 cümleyi okuyarak uygun olanını işaretleyiniz:

- () Tükürük ve DNA örneklerinin sadece bu çalışmayla ilgili olarak kullanılmasını istiyorum. Çalışma bitiminde kalan örneklerin uygun şekilde yok edilmesini istiyorum.
- () Tükürük ve DNA örnekleri bu çalışmada kullanıldığı gibi gelecekteki hastalığımla ilgili diğer bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Ancak kalan örneklerimin hastalığım dışındaki başka bir araştırmada kullanılmasını uygun bulmuyorum.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dt. Merve Biçer tarafından İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt. Merve Biçer'i 0555 2959971 numarasından ya da İ.Ü.D.H.K Periodontoloji Anabilim Dalı telefon numarası 0212 4142020 (30254) 'ten arayabileceğimi ya da bizzat bu adreste yüz yüze görüşebileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

6.1.1. GÖNÜLLÜNÜN		6.1.2. İMZASI
6.1.2.1. ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASININ		6.1.3. İMZASI
6.1.3.1. ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		6.1.5. İMZASI
6.1.4.		
6.1.5.1. ADI & SOYADI		
6.1.5.2. TARİH		

6.1.6. GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		6.1.7. İMZASI
6.1.7.1. ADI & SOYADI		
6.1.7.2. GÖREVİ		
6.1.7.3. TARİH		

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PERİ-İMLANT HASTALIK RİSKİ İLE HASTALIKTA ETKİN ROL OYNAYAN MOLEKÜLLERİN OLASI GEN POLİMORFİZMLERİNİN İLİŞKİSİ

ORJİNALLIK RAPORU

%5	%5	%2	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
2	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBİTAK) Öğrenci Ödevi	%1
3	cocukergen.thsk.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
5	www.roche-as.es İnternet Kaynağı	<%1
6	aves.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	gazimedicaljournal.org İnternet Kaynağı	<%1
8	burkonturizm.com	